

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

immunoglobuline humaine normale

**GAMUNEX 100 mg/mL,**

solution injectable par voie intra-veineuse

Inscription : Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Immunoglobulines
- Adulte / Adolescent / Enfant (âgé de 0 à 18 ans)
- Secteur : Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement** dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.

**Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.**

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Précisions</b>	<p>GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) a obtenu une extension d'indication dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.</p> <p>Pour rappel, dans ses avis précédents, la Commission a octroyé à GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) un service médical rendu important dans les autres indications (cf. chapitre 1).</p>
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées*</b>	<p>Immunoglobuline humaine normale (Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire - J06BA02)</p> <p><b>GAMUNEX 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 301 695 9 9)</li> <li>– 1 flacon en verre de 50 mL (CIP : 34009 301 696 0 5)</li> <li>– 1 flacon en verre de 100 mL (CIP : 34009 301 696 1 2)</li> <li>– 1 flacon en verre de 200 mL (CIP : 34009 301 696 2 9)</li> <li>– 1 flacon en verre de 400 mL (CIP : 34009 301 696 3 6)</li> </ul>
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	GRIFOLS FRANCE
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<p>« Prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.</p> <p>Il convient également de tenir compte des recommandations officielles sur l'utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses dans la prophylaxie pré-/post-exposition et l'immunisation active contre la rougeole. »</p>
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	<p>Date initiale : 10/01/2019 (procédure de reconnaissance mutuelle)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 23/09/2022 suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les IG I.V (Décembre 2021)</p>
<b>Conditions et statuts</b>	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <p>Liste I</p> <p>Médicament dérivé du sang</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</p> <p>La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.</p>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p><b>Prophylaxie pré/post-exposition contre la rougeole</b></p> <p><i>Prophylaxie post-exposition</i></p> <p>Si un patient à risque a été exposé à la rougeole, une dose de 0,4 g/kg administrée dès que possible et dans les 6 jours suivant l'exposition, devrait permettre de maintenir un taux sérique d'anticorps antirougeole &gt; 240 mUI/mL pendant au moins 2 semaines. Les taux sériques doivent être contrôlés après 2 semaines et documentés. Une nouvelle dose de 0,4 g/kg à renouveler éventuellement 1 fois après 2 semaines peut être nécessaire pour maintenir un taux sérique &gt; 240 mUI/mL.</p>

	<p>Si un patient DIP/DIS a été exposé à la rougeole et reçoit régulièrement des perfusions d'IgIV, il faut envisager d'administrer une dose supplémentaire d'IgIV dès que possible et dans les 6 jours suivant l'exposition. Une dose de 0,4 g/kg devrait permettre de maintenir un taux sérique d'anticorps anti-rougeole &gt; 240 mUI/mL pendant au moins 2 semaines.</p> <p><i>Prophylaxie pré-exposition</i></p> <p>Si un patient DIP/DIS présente un risque d'exposition future à la rougeole et reçoit une dose d'entretien d'IgIV inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3-4 semaines, cette dose doit être augmentée une fois à 0,53 g/kg. Cela devrait permettre de maintenir un taux sérique d'anticorps anti-rougeole &gt; 240 mUI/mL pendant au moins 22 jours après la perfusion.</p>
<p><b>Autres indications de l'AMM</b></p>	<p>« Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps (voir rubrique 4.4 du RCP).</li> <li>- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré, soit un taux d'IgG sériques &lt; 4 g/l.</li> </ul> <p>*DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococques.</p> <p>Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.</li> <li>- Syndrome de Guillain Barré.</li> <li>- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique, voir rubrique 4.2 du RCP).</li> <li>- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).</li> <li>- Neuropathie motrice multifocale (NMM).</li> </ul> <p>Immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poussées myasthéniques aiguës sévères »</li> </ul>
<p><b>Evaluation par la Commission</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 19 juillet 2023.</li> </ul> </li> <li>- Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>- Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Compléments d'information

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité GAMUNEX 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution injectable par voie intraveineuse dans une extension d'indication d'AMM obtenue le 23 septembre 2022 : « prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée ». Cette extension d'indication fait suite à une harmonisation des RCP européens pour toutes les IgIV à l'initiative de l'EMA qui a publié

le 16 décembre 2021 une sixième révision du guide concernant le RCP des solutions d'immunoglobuline humaine normale<sup>1</sup>.

Pour rappel, la Commission a déjà évalué la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IgIV) et ayant les mêmes indications :

- dans l'ensemble des indications de traitement de substitution et dans plusieurs indications dans l'immunomodulation incluses dans le RCP commun défini par l'agence européenne du médicament (EMA) en 2012<sup>2</sup> pour toutes les IgIV, y compris la « Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) » (avis initial du 4 septembre 2019)<sup>3</sup> ;
- dans « l'immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) en cas de neuropathie motrice multifocale (NMM) » (avis du 24 juin 2020)<sup>4</sup> ;  
dans « l'immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de poussées myasthéniques aiguës sévères » (avis du 6 janvier 2021)<sup>5</sup> ;
- GAMUNEX, comme les autres immunoglobulines humaines normales, est une spécialité dont l'usage est bien établi dans ses indications autorisées<sup>6</sup>. L'utilisation des IgIV en post-exposition à la rougeole fait partie des indications prioritaires des IgIV selon le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST)<sup>7</sup>.

Le laboratoire a fourni des données de tolérance dans le cadre de sa demande d'inscription dans l'extension d'indication, qui ne montrent pas de différence avec le profil de tolérance déjà évalué pour cette spécialité.

Les contre-indications à la vaccination active contre la rougeole peuvent être :

- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP ou à la néomycine ;
- une grossesse (à éviter dans le mois suivant la vaccination) ;
- une vaccination doit être différée lors de toute maladie fébrile (fièvre > 38,5 °C) ;
- une tuberculose active non traitée ;
- des dyscrasies sanguines (troubles de la crase), leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et hématopoïétique ;
- un traitement immunosuppresseur en cours (y compris de fortes doses de corticostéroïdes) ;
- un déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis), par exemple déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et SIDA ou infection symptomatique due au VIH ou avec un taux âge-dépendant de lymphocytes T CD4+ chez les enfants de moins de 12

<sup>1</sup> Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 16 décembre 2021 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 6). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig> [Consulté le 07/07/2023].

<sup>2</sup> Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 13 décembre 2012 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 4. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig> [Consulté le 07/07/2023].

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité GAMUNEX. 04/09/2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3106161/fr/gamunex-immunoglobuline-humaine-normale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3106161/fr/gamunex-immunoglobuline-humaine-normale) [Consulté le 07/07/2023].

<sup>4</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité GAMUNEX. 24/06/2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3191678/fr/gamunex-immunoglobuline-humaine-normale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191678/fr/gamunex-immunoglobuline-humaine-normale) [Consulté le 07/07/2023].

<sup>5</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité GAMUNEX. 06/01/2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3232152/fr/gamunex-immunoglobuline-humaine-normale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3232152/fr/gamunex-immunoglobuline-humaine-normale) [Consulté le 07/07/2023].

<sup>6</sup> Haut Conseil de la Santé Publique. Guide pour l'immunisation en post-exposition Vaccination et immunoglobulines. 19/02/2016. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548> [Consulté le 19/07/2023].

<sup>7</sup> ANSM. Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Version 03/04/2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications> [Consulté le 19/07/2023].

mois : CD4+ < 25% ; enfants de 12 à 35 mois : CD4+ < 20% ; enfants de 36 à 59 mois : CD4+ < 15%.

- des antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire, à moins que l'immunocompétence du sujet à vacciner ne soit démontrée<sup>8</sup>.

De plus, la vaccination contre la rougeole doit être différée chez les sujets atteints de maladies fébriles sévères aiguës. Une infection bénigne, tel qu'un rhume, ne devrait pas entraîner de report de la vaccination<sup>9</sup>.

## 3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

### 3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Actuellement, à l'exception de GAMUNEX, aucune IgIV ne dispose d'une AMM dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.

A noter qu'une harmonisation européenne des RCP des IgIV afin d'inclure l'indication sous-mentionnée est effective depuis le 16 décembre 2021.

Les spécialités à base d'IgIV disponibles en France sont :

- TEGELINE 50 mg/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion ;
- KIOVIG 100 mg/mL, solution pour perfusion ;
- CLAIRYG 50 mg/mL, solution pour perfusion ;
- PRIVIGEN 100 mg/mL, solution pour perfusion ;
- OCTAGAM 50 mg/mL et 100 mg/mL, solution pour perfusion ;
- FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL et 100 mg/mL, solution pour perfusion.

### 3.2 Service Médical Rendu

- ➔ La rougeole est une maladie contagieuse et dont les complications peuvent être graves.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention en cas de contre-indication à la vaccination active.

#### ➔ Intérêt de santé publique

GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

<sup>8</sup> Résumé des caractéristiques du produit de la spécialité M-M-RvaxPro. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220413155536/anx\\_155536\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220413155536/anx_155536_fr.pdf) [Consulté le 07/07/2023].

<sup>9</sup> RCP de la spécialité PRIORIX – mis à jour le 9 mai 2022. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61896473&typedoc=R#RcpContreindications> [Consulté le 07/07/2023].

La Commission considère que le service médical rendu par GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) est important dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

### 3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.

### 3.4 Population cible

L'utilisation des immunoglobulines en prophylaxie post-exposition contre la rougeole est un usage bien établi et bien documenté. Selon une enquête sur la délivrance, menée par Santé publique France, environ 400 patients ont reçu des immunoglobulines pour 19 335 cas déclarés entre 2010 et 2011<sup>10</sup>.

La population cible des patients en prophylaxie pré-exposition contre la rougeole est moins documentée.

Cependant, la population cible pourrait être approchée par celle définie pour les vaccins contre la rougeole, à savoir MMRvaxPRO et PRIORIX ; MMRvaxPRO a une population cible estimée à environ 1 560 000 personnes<sup>11</sup>.

Ainsi concernant l'extension d'indication de la spécialité GAMUNEX dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée, la population cible de GAMUNEX correspond à celle de la population contre indiquée par ces vaccins. En l'absence de données fiables, il est difficile de préciser cette population, mais celle-ci est vraisemblablement très inférieure à la population cible des vaccins MMRvaxPRO et PRIORIX.

### 3.5 Autres recommandations de la Commission

#### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>10</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) n°6. Enquête sur la délivrance d'immunoglobulines prophylactiques après exposition à un cas de rougeole, France, 2010-2011. 19/02/2013. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/182149/2306071> [Consulté le 07/07/2023].

<sup>11</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité MMRvaxPRO. 10/10/2007. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_604923/fr/m-m-rvaxpro-virus-de-la-rougeole-souche-edmonston-enders-vivant-attenué-/viru](https://www.has-sante.fr/jcms/c_604923/fr/m-m-rvaxpro-virus-de-la-rougeole-souche-edmonston-enders-vivant-attenué-/viru) [Consulté le 19/07/2023].