

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Immunoglobuline humaine normale

FLEBOGAMMA DIF**50 mg/ml et 100 mg/ml,**

solution pour perfusion

Inscription : Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025

- Immunoglobulines
- Adulte / Adolescent / Enfant (à partir de 2 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans la prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée.

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription : Extension d'indication
Précisions	Les spécialités FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml et 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, ont obtenu une extension d'indication dans la prophylaxie pré- et post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (2-18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée. Pour rappel, dans ses avis précédents, la Commission a octroyé à ces spécialités un service médical rendu important (SMR important) dans les autres indications, et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) (cf. 2).
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée ». Il convient également de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses dans la prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition et l'immunisation active.
DCI (code ATC) Présentations concernées*	Immunoglobuline humaine normale (immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire - J06BA02.) FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml, solution pour perfusion – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 577 026 3 2) – 1 flacon en verre de 50 ml (CIP : 34009 577 028 6 1) – 1 flacon en verre de 100 ml (CIP : 34009 577 029 2 2) – 1 flacon en verre de 200 ml (CIP : 34009 577 030 0 4) – 1 flacon en verre de 400 ml (CIP : 34009 577 031 7 2) FLEBOGAMMA DIF 100 mg/ml, solution pour perfusion – 1 flacon en verre de 50 ml (CIP : 34009 579 815 5 6) – 1 flacon en verre de 100 ml (CIP : 34009 579 816 1 7) – 1 flacon en verre de 200 ml (CIP : 34009 579 817 8 5)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GRIFOLS FRANCE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : – FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml : 23/08/2007 – FLEBOGAMMA DIF 100 mg/ml : 13/12/2010 Date des principaux rectificatifs et teneur : – 31/07/2019 : harmonisation des RCP européens comportant la reformulation des indications dans les déficits immunitaires secondaires (DIS) et l'extension d'indication à la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et à la neuropathie motrice multifocale (NMM) ; – 30/10/2023 : harmonisation des RCP européens comportant l'extension d'indication à la prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée.

Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament dérivé du sang – Médicament à prescription hospitalière (PH) – 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.
Autres indications de l'AMM	Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) atteints de : – Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps ; – 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 < 4 g/l. * DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococciques. Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de : – Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes ; – Syndrome de Guillain Barré ; – Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique) ; – Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) ; – Neuropathie motrice multifocale (NMM).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 16 juillet 2025.

2. Complément d'informations

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités FLEBOGAMMA 50 mg/ml et 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion. Cette demande s'inscrit dans le cadre d'une extension des indications de l'AMM qui a été obtenue le 30/10/2023 en « Prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée ». 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 16/12/2021 une sixième révision du guide concernant le RCP des solutions d'immunoglobuline humaine normale ¹.

Pour rappel, la Commission a déjà évalué la spécialité FLEBOGAMMA DIF (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 :

¹ 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-ivi-g>

- dans plusieurs indications de traitement de substitution et d'indications en immunomodulation, ainsi qu'en cas d'allogreffe de moelle osseuse (avis du 06/10/2010 pour la spécialité FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL² et avis du 20/07/2011 pour la spécialité FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL) ;
- dans le traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et neuropathie motrice multifocale (NMM) (avis du 23/10/2019³).

Une harmonisation des RCP européens pour toutes les IgIV⁴ a modifié les AMM des spécialités FLEBOGAMMA DIF par le rectificatif du 31/07/2019 (reformulation du libellé des indications dans les déficits immunitaires secondaires). Dans l'avis du 11/12/2019⁵, la Commission de la Transparence a pris acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 06/10/2010, du 20/07/2011 et du 23/10/2019).

L'utilisation des IgIV en post-exposition à la rougeole fait partie des indications prioritaires des IgIV selon le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST)⁶.

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 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 démontrée⁷ ;

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité FLEBOGAMMA. Disponible en ligne : [FLEBOGAMMADIF - CT- 8791](#) [consulté le 22/05/2025]

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité FLEBOGAMMA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18089_FLEBOGAMMA_DIF_PIS_EI_Avis2_CT18089.pdf [consulté le 22/05/2025]

⁴ Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 28 juin 2018 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 5

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité FLEBOGAMMA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - FLEBOGAMMA DIF \(immunoglobuline humaine normale\)](#) [consulté le 22/05/2025]

⁶ ANSM. Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Version 12/06/2025. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-desindications> [Consulté le 16/06/2025].

⁷ 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 [Consulté le 22/05/2025].

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 vaccination⁸.

→ Modifications apportées au RCP :

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes (rectificatif du 30/10/2023) :

- 4.1. Indications thérapeutiques (mise à jour en lien avec l'extension d'indication évaluée) ;
- 4.2. Posologie et mode d'administration (mise à jour en lien avec l'extension d'indication évaluée) ;
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ;
- 4.8. Effets indésirables.

Pour plus de précisions, se référer au RCP.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de FLEBOGAMMA DIF sont les immunoglobulines humaines indiquées dans la prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée.

A noter qu'une harmonisation européenne des RCP des IgIV afin d'inclure l'indication « Prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition » est effective depuis le 16 décembre 2021.

Actuellement, 3 autres spécialités pharmaceutiques à base d'immunoglobuline humaine normale disposent d'une AMM dans le périmètre de la présente évaluation :

- GAMUNEX 100 mg/ml (GRIFOLS FRANCE) est pris en charge actuellement sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités ;
- PANZYGA 100 mg/ml (OCTAPHARMA FRANCE) dont l'avis de transparence est en cours de publication ;
- OCTAGAM 100 mg/ml (OCTAPHARMA FRANCE) n'a pas été évaluée par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement.

A noter que les spécialités GAMUNEX et PANZYGA ont obtenu un SMR important et une ASMR V dans cette indication.

Les autres spécialités à base d'IgIV disponibles en France dont le RCP n'a pas encore été modifié à ce jour sont :

- TEGELINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion (LFB-BIOMEDICAMENTS) ;
- OCTAGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion (OCTAPHARMA FRANCE) ;
- KIOVIG 100 mg/ml, solution pour perfusion (TAKEDA FRANCE S.A.S.) ;

⁸ 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 22/05/2025].

- CLAIRYG 50 mg/ml, solution pour perfusion (LFB-BIOMEDICAMENTS) ;
- PRIVIGEN 100 mg/ml, solution pour perfusion (CSL BEHRING S.A.) ;
- INTRATECT 50 g/l et 100 g/l, solution pour perfusion (BIOTEST PHARMA GMBH FRANCE).

3.2 Service Médical Rendu

- La rougeole est une maladie contagieuse et dont les complications peuvent être graves.
- FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml et 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{re} intention en cas de contre-indication à la vaccination active.

→ Intérêt de santé publique

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

La Commission considère que le service médical rendu par FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml et 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est important dans la prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée.

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

Les spécialités FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml et 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée.

3.4 Population cible

La population cible concerne les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active contre la rougeole est contre-indiquée ou n'est pas recommandée.

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 2011⁹.

⁹ Bulletin Épidémiologique 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 21/05/2025]

Or, la majorité des patients (environ 55 %) ayant reçu des immunoglobulines dans cette enquête appartient à la classe d'âge des enfants âgés de moins de 1 an, qui ne sont pas inclus dans le périmètre de l'extension d'indication des spécialités FLEBOGAMMA DIF (enfants à partir de 2 ans, adolescents et adultes).

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 personnes¹⁰. Ainsi, concernant l'extension d'indication des spécialités FLEBOGAMMA DIF dans la prophylaxie pré- et post exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (2-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée, la population cible de FLEBOGAMMA DIF correspond à celle de la population ayant une contre-indication à 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.

¹⁰ 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-attenuée-viré \[Consulté le 22/05/2025\].](https://www.has-sante.fr/jcms/c_604923/fr/m-m-rvaxpro-virus-de-la-rougeole-souche-edmonston-enders-vivant-attenuée-viré [Consulté le 22/05/2025].)