

**07/2019 : EMA/AMM** dans le traitement de l'**Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne chez les adultes** qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ; qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

**09/2020 : HAS/Avis CT du 16/09/2020** relatif à l'**HPN chez les adultes → SMR important, ASMR IV (mineure)** par rapport à Soliris (eculizumab)

**06/2020 : EMA/Extension d'AMM** dans le traitement du **SHUa** chez les patients, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.

**11/2020 : EMA/Extension d'AMM pour une nouvelle concentration d'Ultomiris 100mg/ml présentée en flacons de 3ml et 11ml.**

**02/2021 : HAS/PNDS** relatif au **SHU**

**06/2021 : HAS/Avis CT du 16/06/2021** (300mg fl 30ml) relatif au **SHUa → SMR modéré, ASMR V** (pas d'amélioration) par rapport à Soliris (eculizumab)

**07/2021 : HAS/Avis CT du 07/07/2021** relatif aux compléments de gamme (100mg/ml fl 11ml et fl 3ml)  
→ **HPN : SMR important, ASMR V** (pas d'amélioration) par rapport à Ultomiris 300mg (fl 30ml)  
→ **SHUa : SMR modéré, ASMR V** (pas d'amélioration) par rapport à Ultomiris 300mg (fl 30ml)

**09/2021 : EMA/Extension d'AMM** dans le traitement de l'**HPN aux patients pédiatriques ≥ 10 kg** qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ; qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

**03/2022 : JO/Agrément aux collectivités** (HPN chez adultes et SHUa), **inscription sur la liste en sus** (HPN chez adultes) et **prix** (JO 08/03/2022)

**04/2022 : HCSP/Mise à jour des recommandations relatives à la prévention des infections invasives** chez des patients traités par médicaments anti-complément (eculizumab, ravulizumab, pegécátoplan).

**05/2022 : HAS/Décision n°2022.0165/DC/SEM du 19/05/2022** portant **autorisation d'accès précoce** de la spécialité Ultomiris (300mg/3ml et 1100mg/11ml, solution à diluer pour perfusion) dans l'indication « *traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach)* ».

**06/2022 : ANSM / Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité d'Ultomiris 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'une demande d'AAP en application du 2<sup>ème</sup> alinea du III de l'article l. 5121-12 du CSP (07/06/2022)**

**06/2022 : HAS/Avis CT du 29/06/2022** relatif à l'indication « **HPN chez les patients pédiatriques ≥ 10 kg** qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ; qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. »

→ **SMR important, ASMR IV** (mineure) par rapport à Soliris® (eculizumab)

→ Rappels de la Commission

- Ultomiris n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab.
- Prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de séro groupe B, et /ou à une antibioprophylaxie, conformément au RCP et sous réserve de l'avis du HCSP.

**09/2022 : EMA / Extension d'AMM** dans l'indication « traitement (en complément d'un traitement standard) des patients adultes atteints de **myasthénie acquise généralisée (MAG)** présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ».

**02/2023 : JO/Agrément aux collectivités** et **inscription sur la liste en sus** de l'indication relative au traitement de l'**HPN chez les patients pédiatriques ≥ 10 kg** (JO 19/02/2023)

**03/2023 : HAS/Avis CT du 08/03/2023** relatif à l'extension d'AMM à la myasthénie acquise généralisée (MAG)

- SMR important, ASMR IV (mineure) en addition au traitement standard, **incluant les immunosuppresseurs de première ligne**, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques **excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de 2<sup>ème</sup> ligne et plus avec AMM** (SOLIRIS® eculizumab et VYVGART® efgartigimod alfa).
- SMR insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM

Par ailleurs, la Commission

- Recommande que **l'indication soit validée par concertation d'une équipe d'experts appartenant à la filière FILNEMUS**. Une validation par une RCP pourra être proposée à la commission "thérapie innovante" de la filière FILNEMUS dans les situations où l'indication est plus difficile à poser.
- Regrette **l'absence d'étude comparative par rapport au rituximab**, traitement immunosuppresseur de 2<sup>ème</sup> intention cité par le **PNDS 2015** et couramment utilisé hors AMM dans la pratique. Elle souligne qu'aucune donnée ne permet de privilégier l'usage d'ULTOMIRIS (ravulizumab) par rapport à celui-ci.
- Recommande également une **actualisation du PNDS « Myasthénie auto-immune » de 2015** et la mise en place d'un registre national de la Myasthénie Auto-immune.

**03/2023 : EMA/Avis CHMP positif** dans l'indication : « *traitement des patients adultes atteints de Maladies du Spectre de la Neuromyéélite Optique (NMOSD) avec des anticorps anti-aquaporine 4 positifs (AQP4 +)*. »

**05/2023 : HAS / PNDS relatif aux Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles**. « *Les indications à débiter un traitement spécifique (eculizumab ou ravulizumab) chez un patient porteur d'un clone HPN de taille supérieure à 10% sont :*

- *une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel,*
- *une thrombose artérielle ou veineuse*
- *un clone HPN important (>50%) associé à des signes cliniques de dystonie ou biologiques d'hémolyse active*
- *une grossesse du fait du risque de complications sévères pour la mère et l'enfant »*

**05/2023 : EMA/Extension d'AMM** dans l'indication : « *traitement la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4)* »

**05/2023 : EMA/MAJ EPAR** relatives

- à la NMOSD,
- à l'apport de précisions en lien avec le schéma posologique lors des instaurations de traitement,
- aux mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et effets indésirables.
- à l'avis CHMP concernant « la similitude » → Ultomiris® n'est pas similaire au médicament orphelin autorisé Enspryng®, est similaire à Soliris® (selon l'avis du CHMP)

**07/2023 : HAS/ Décision n°2023.0280/DC/SEM du 20 juillet 2023 du collège de la HAS portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ULTOMIRIS** (300mg/3ml et 1100mg/11ml, solution à diluer pour perfusion) dans l'indication « traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAg) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ».

**07/2023 :**

- **EMA / MAJ EPAR** relative à l'ajout d'une nouvelle présentation → forme sous-cutanée 245 mg en cartouche (*non évaluée et non commercialisée en France à ce jour*)
- **HAS / refus d'AAP** dans l'indication « traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) »

**09/2023 : HAS / Avis CT (06/09/2023)** relatif à l'indication « Traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) »  
>> **SMR important, ASMR V** uniquement chez les patients **en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil)**. SMR insuffisant dans les autres indications de l'AMM.

**04/2024 :**

- JO/ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus pour le SHUa, le MAg et le NMOSD (JO 23/04/2024)
- JO/ baisse du tarif de responsabilité (-7%, JO 23/04/2024) / forme 1100mg/11ml : 16 052,39 → 14 988,66 € TTC ; forme 300mg/3ml : 4 377,93 → 4 087,82 € TTC

**06/2024 : HAS / Avis CT (12/06/2024)** favorable à l'arrêt du remboursement de la présentation **300mg/30mL** (ravulizumab) solution à diluer pour perfusion, dans :

- le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :
  - qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ;
  - qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.
- le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10kg ou plus naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.

### Historique en lien avec les AMM/AAP miroir

**12/2023 : HAS/ Décision n°2023.0469/DC/SEM du 14 décembre 2023 du collège de la HAS portant refus de la demande d'AAP de la spécialité DANICOPAN** dans l'indication « *en association au ravulizumab (Ultomiris) ou à l'eculizumab (Soliris) pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), anémiques (hémoglobine ≤ 9,5 g/dL) après un traitement par ravulizumab ou eculizumab pendant au moins 6 mois.* »

**04/2024 : EMA/AMM miroir de Voydeya®** (danicopan) dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) présentant une anémie hémolytique résiduelle, en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab