

Dénomination Commune Internationale :

Facteur VIII recombinant

Nom commercial :

**ADVATE[®], AFSTYLA[®], ELOCTA[®], KOVALTRY[®], NOVOEIGHT[®],
NUWIQ[®], REFACTO AF[®].**

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

Plan de Gestion des Risques (PGR)

04/1999 : [Refacto] EMA / AMM européenne (13/04/1999)

08/1999 : [Refacto] JO / Agrément aux collectivités (JO du 15/08/1999)

08/2000 : [Helixate] EMA/AMM européenne (04/08/2000)

08/2000 : [Kogenate] EMA/ AMM européenne pour KOGENATE[®] 250 UI, 500 UI, 1000 UI (04/08/2000).

10/2000 : [Kogenate] HAS / Avis CT du 25/10/2000 (250 UI, 500 UI, 1000 UI)

03/2004 : [Advate] EMA/AMM européenne chez l'adulte (02/03/2004)

06/2004 : [Advate] HAS/Avis CT (16/06/2004) → SMR important, ASMR V par rapport aux autres FVIII recombinants.

12/2004 : [Advate] EMA / Extension d'AMM chez l'enfant > 6 ans (21/12/2004).

01/2005 : [Kogenate] HAS/Avis CT du [19/01/2005](#) (250 UI, 500 UI, 1000 UI avec Bioset)

05/2005 : [Advate, Kogenate, Helixate] JO / Inscription sur la liste en sus (JO 10/05/2005)

01/2006 : [Advate] HAS/Avis CT (18/01/2006) (chez l'enfants > 6ans) → SMR important, ASMR V par rapport aux autres FVIII recombinants

05/2006 : [Advate] AFSSAPS/Rapport : Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante (15/05/2006)

2007 : [Kogenate] EMA/ AMM KOGENATE[®] (2000 UI avec Bioset)

02/2009 : [Refacto] EMA / Renouvellement AMM (26/02/2009)

09/2009 : [Refacto] ANSM/ Mise à disposition de Refacto AF[®] en remplacement de Refacto[®]. Le procédé de fabrication de ReFacto a été modifié afin d'éliminer toutes les protéines exogènes d'origine humaine ou animale du procédé de culture cellulaire, de la purification et de la formulation finale. ([04/09/2009](#))

08/2010 : [Kogenate] EMA/AMM KOGENATE[®] (3000 UI avec Bioset)

10/2010 : [Kogenate] HAS / Avis CT du 20/10/2010 (3000 UI avec Bioset)

11/2011 : [Refacto] JO / Inscription sur la liste en sus Refacto AF[®] 500 UI, 1000 UI, 2000 UI et 3000 UI (JO du 25/11/2011)

2012 : [Kogenate, Helixate] EMA/ Avis CHMP négatif dans l'induction de tolérance immune.

2013 : [Advate] EMA MAJ EPAR : étude comparant 2 schémas d'administration en prophylaxie // EMA MAJ EPAR : liste des effets indésirables, risque de réapparition d'inhibiteurs après le changement d'un facteur VIII par un autre.

2013 : [Helixate, Kogenate] EMA/ PRAC → Risque potentiel de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités (PNPT) et les patients traités a minima (PTAM). Examen des résultats de l'étude RODIN/PedNet publiée et des données du registre EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System) et de toutes les données disponibles.

06/2013 : [Refacto] JO/Inscription sur la liste en sus Refacto AF[®] 250 UI (JO du 20/06/2013)

11/2013 : [Novoeight] EMA/AMM européenne (13/11/2013)

2014 : [Helixate, Kogenate] EMA/MAJ EPAR : le risque de développement d'inhibiteurs passe de fréquent à très fréquent

2014 : [Advate] EMA MAJ EPAR : Ajout d'un nouveau système de reconstitution du produit

04/2014 : [Novoeight] HAS/Avis CT du 02/04/2014

07/2014 : [Nuwiq] EMA/AMM européenne (22/07/2014)

10/2014 : [Novoeight] JO / Inscription sur la liste en sus

05/2015 : [Novoeight] EMA/MAJ EPAR relative à l'allongement de la durée de conservation : 30 mois (flacon non ouvert) et aux complications liées au KT : infections locales, bactériémie et thrombose au site.

07/2015 : [Helixate] HAS/Avis CT (réévaluation) (01/07/2015) :

- SMR important ;
- Risque d'apparition d'inhibiteurs
- Place dans la stratégie thérapeutique :
 - première intention pour hémophiles A préalablement traités (au moins 75 jours de traitement) et chez les non préalablement traités avec forme mineure ou modérée;
 - dernière intention pour hémophiles A non préalablement traités avec forme sévère (chez ces patients, à utiliser uniquement si urgence fonctionnelle ou vitale et en l'absence d'autres FVIII disponibles)

07/2015 : [Kogenate] HAS/Avis CT (réévaluation) (01/07/2015) :

- SMR important ;
- Risque d'apparition d'inhibiteurs et place dans la stratégie thérapeutique :
 - première intention pour hémophiles A préalablement traités (au moins 75 jours de traitement) et chez les non préalablement traités avec forme mineure ou modérée;
 - dernière intention pour hémophiles A non préalablement traités avec forme sévère (chez ces patients, à utiliser uniquement si urgence fonctionnelle ou vitale et en l'absence d'autres FVIII disponibles)

07/2015 : [Nuwiq] HAS /avis CT (22/07/2015) : SMR important, ASMR V.

11/2015: [Elocta] EMA/AMM européenne (19/11/2015)

02/2016 : [Kogenate] HAS/Avis CT du 07/02/2016 (nouveau dispositif d'administration) : SMR important, ASMR V.

02/2016 : [Nuwiq] JO/Inscription sur la liste en sus, agrément aux collectivités, rétrocession et prix (JO du 11/02/2016)

02/2016 : [Elocta] HAS/Avis CT (17/02/2016) : SMR important et ASMR V

02/2016 : [Kovaltry] EMA/AMM européenne (18/02/2016)

05/2016 : EMA/PRAC (05/2016) : Résultats d'une méta-analyse sur le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients traités par FVIII recombinants Advate[®], Kogenate[®], Helixate[®], Refacto[®].

12/2016 : [Elocta] JO/Agrément aux collectivités (JO 14/09/2016), Inscription sur la liste en sus (JO 14/09/2016), Rétrocession (JO 16/09/2016)

12/2016 : [Kovaltry] HAS/Avis CT (14/12/2016) → SMR important, ASMR V par rapport aux autres traitements disponibles, compte tenu des données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles et de l'absence d'étude comparative,

12/2016 : [Kovaltry] JO/ Agrément aux collectivités, rétrocession JO 30/12/2016.

01/2017 : [Afstyla] EMA/AMM européenne (04/01/2017)

03/2017 : [Advate] DGS/DGOS /Instruction DGS/DGOS/ relative à la dispensation des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX du 03/03/2017:

« En dehors des situations d'urgence médicale et du cas particulier des médicaments strictement équivalents, **les pharmaciens dispensent sans modification** les spécialités pharmaceutiques des facteurs anti-hémophiliques »

« **Prescription hospitalière semestrielle** » et « **délivrance réservée aux PUI et aux établissements de transfusion sanguine autorisés** pour les malades qui y sont traités »

04/2017 : [Kovaltry] JO/Inscription sur la liste en sus (14/04/2017) et publication du prix (21/04/2017).

06/2017 : [Advate] JO / Baisse du prix d'Advate[®] à partir du 01/07/2017 : 0,662 € TTC / UI (0,735 € TTC / UI antérieurement) (JO 13/06/2017)

07/2017 : [Afstyla] HAS /Avis CT (05/07/2017) → **SMR important, ASMR V** dans le traitement et la prophylaxie de l'hémophilie A par rapport aux autres traitements disponibles

11/2017 : [Kovaltry] HAS/Avis CT (22/11/2017) relatif à 3 nouvelles présentations 250UI, 500UI, 1000UI (poudre et solvant pour solution injectable) → **SMR important, ASMR V** par rapport aux présentations existantes.

11/2017 : EMA/Revue relative aux FVIII autorisés, dans le cadre de l'article 31 (saisine déclenchée par l'UE en lien avec les données de qualité, sécurité ou efficacité d'un médicament ou d'une classe de médicaments) → principale conclusion : pas de différence entre les FVIII (plasmatiques ou recombinants) en termes de développement d'inhibiteurs. (cf conclusions de l'EMA et décision du PRAC).

01/2018 : [Afstyla] JO/Agrément aux collectivités (JO 23/01/2018), inscription sur la liste en sus (JO 23/01/2018), rétrocession (JO 27/01/2018) et tarif de responsabilité (JO 23/01/2018)

03/2018 : [Afstyla] JO/Modalités de prise en charge en rétrocession (JO 06/03/2018) et prix de cession (JO 06/03/2018)

04/2018 : [Nuwiq] EMA/Extension AMM pour 3 nouvelles présentations 2500UI, 3000UI, 4000UI (06/04/2018).

04/2018 : [Kovaltry] / Nouvelles présentations 250UI, 500UI et 1000 UI : Agrément aux collectivités, inscription sur la liste en sus, tarif de responsabilité (JO 12/04/2018) et inscription sur la liste de rétrocession (JO 17/04/2018).

05/2018 : [Kovaltry] JO/Radiation de la liste en sus de 3 anciennes présentations de Kovaltry[®] 250UI, 500UI et 1000 UI (JO 17/05/2018) et prise en charge dans le cadre de la **rétrocession des nouvelles présentations : modalités de prise en charge et prix de cession (JO 02/05/2018)**

06/2018 : [Nuwiq] Avis HAS/CT du 13/06/2018 relatif aux présentations 2500UI, 3000UI et 4000UI.
→ SMR important, ASMR V (pas d'amélioration par rapport aux présentations existantes).

08/2018 : [Novoeight] EMA/MAJ EPAR intégrant les modifications suivantes : prise en compte des résultats finaux des études Guardian 2/NN7008-3568 (phase d'extension de plusieurs essais) et Guardian 4/NN7008-3809 (phase 3 chez des enfants < 6 ans atteints d'hémophilie A non préalablement traitée) ; suppression du symbole de surveillance renforcée ; suppression du paragraphe sur l'absence de données chez les patients non préalablement traités ; ajout d'un schéma posologique en prophylaxie moins fréquent ; révision de la fréquence de certains effets indésirables ; ajout de l'expérience chez les patients non pré-traités ; dans le cadre du renouvellement d'AMM, alignement de l'EPAR sur le Core SPC des FVIIIrh (notamment des sections relatives à la surveillance du traitement (variabilité, ajustement de doses sur TCA, poids du patient...) ; mention du risque cardiovasculaire.

08/2018 : HAS PNDS « Maladie de Willebrand », élaboré par le Centre de Référence de la Maladie de Willebrand

10/2018 : [Nuwiq] JO/Modalités de prise en charge des nouvelles présentations 2500UI, 3000UI et 4000UI (JO 26/10/2018) : agrément aux collectivités ; inscription sur la liste en sus ; prix.

12/2018 : [Nuwiq] JO/Inscription des nouvelles présentations 2500UI, 3000UI et 4000UI sur la liste de rétrocession (JO 14/12/2018), modalités de prise en charge dans le cadre de la rétrocession (JO 28/12/2018), prix de cession (JO 28/12/2018).

12/2018 – 07/2019 : [Kogenate] Arrêt de commercialisation

01/2019 : [Elocta] EMA/Extension AMM à 3 nouveaux dosages : 4000UI, 5000UI et 6000UI.

02/2019 : [Kovaltry] EMA/MAJ EPAR: ajout d'un nouvel effet indésirable très fréquent (pour les patients non traités précédemment) : risque de développement d'un inhibiteur du FVIII.

06/2019 : [Elocta] Avis HAS/CT du 12/06/2019 relatif aux présentations 4000UI, 5000UI et 6000UI.
→ SMR important, ASMR V (pas d'amélioration par rapport aux présentations déjà inscrites).

07/2019 : [Elocta] EMA/MAJ EPAR: prise en compte des résultats de l'étude 8HA01EXT (étude d'extension) concernant la population de patients naïfs – Ajout d'un nouvel effet indésirable très fréquent (pour les patients non traités précédemment) : risque de développement d'un inhibiteur du FVIII.

08/2019 : [Elocta] JO/Modalités de prise en charge des nouvelles présentations 4000UI, 5000UI et 6000UI (JO 02/08/2019) : agrément aux collectivités ; inscription sur la liste en sus ; prix.

08/2019 : [Elocta] JO/Inscription des nouvelles présentations 2500UI, 3000UI et 4000UI sur la liste de rétrocession (JO 23/08/2019), modalités de prise en charge dans le cadre de la rétrocession (JO 22/10/2019), prix de cession (JO 22/10/2019).

10/2019 : HAS/PNDS « Hémophilie (A ou B) », élaboré par le Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (filiale MHEMO)

11/2019 : [Helixate] JO/Arrêt de commercialisation (JO 26/11/2019)

12/2019 : [Helixate] JO/Radiation agrément aux collectivités (JO 10/12/2019)

01/2020 : [Helixate] JO/Radiation de la liste de rétrocession (JO 16/01/2020)

02/2021 : HAS/PNDS relatif à la maladie de Willebrand

02/2021 : [Elocta] EMA/MAJ EPAR :

- prise en compte des résultats de l'étude 997HA306 (étude de phase 3) concernant les patients non traités précédemment
- ajout de nouveaux effets indésirables fréquents chez les patients non traités précédemment (rash papuleux et thrombose liée au dispositif)

01/2022 : [Nuwiq] EMA/Extension AMM pour le dosage 1500UI.

03/2022 : [Nuwiq] ANSM/Décision du 22/03/2022 relative à l'ajout de la présentation 1500UI sur la liste de rétrocession.

04/2022 : [Nuwiq] HAS/Avis CT du 20/04/2022 relatif à la présentation 1500UI → SMR important, ASMR V (par rapport aux présentations déjà existantes)

04/2022 : PERMEDES - SFPC / Les médicaments dérivés du plasma et les recombinants associés – Les modalités pratiques (2022 Edition n°16)

01/2023 : [Nuwiq] / Commercialisation présentation 1500UI, poudre et solvant pour solution injectable

03/2023 : JO/Publication des tarifs unifiés et prix de cession des FVIII recombinants applicables à compter du 1^{er} avril 2023 (JO 28/03/2023)