

Décision n° 2022.0065/DC/SEM du 17 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité PRIMAQUINE

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 février 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI-AVENTIS France pour la spécialité PRIMAQUINE reçue le 3 novembre 2021 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 10 novembre 2021 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 30 novembre 2021 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 décembre 2021 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 21 janvier 2022, figurant à l'annexe I ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 16 février 2022, figurant à l'annexe II ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament PRIMAQUINE, dans l'indication « traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à Plasmodium vivax et Plasmodium ovale, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire ».

Le laboratoire SANOFI-AVENTIS France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et rare. En France, hors Guyane et Mayotte, environ 3 000 à 3 500 cas de paludisme d'importation sont déclarés annuellement au Centre national de référence paludisme, dont plus de 80 % à P. falciparum et 10 à 12 % (environ 200 cas) dus à P. vivax et à P. ovale. Le nombre de décès est de l'ordre de 10 à 20 par an.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisqu'aucun comparateur cliniquement n'est à signaler.
- Dans la mesure où la maladie est grave et rare, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.

- Ce médicament est innovant dans la mesure où cette spécialité est indispensable et constitue le traitement de référence de la prévention des rechutes du paludisme à *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax*. Ce médicament est à l'origine d'un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. En effet l'usage médical bien établi et les données récentes confortent son efficacité, en termes de réduction de la fréquence des rechutes à *P. vivax* (issues de l'étude clinique DETECTIVE : proportion de patients sans récurrence de 69,6 % avec la primaquine, plus élevée qu'avec le placebo (27,7 %) ; HR du risque de récurrence versus placebo : 0,26 ; IC95% = [0,18 ; 0,39]). Le profil de tolérance est par ailleurs globalement favorable.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

PRIMAQUINE SANOFI 15 mg

Flacon de 100 comprimés pelliculés (UCD : 3400893452844)

du laboratoire SANOFI-AVENTIS France

dans l'indication « traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, et figurant à l'annexe III de la présente décision.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 février 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXES :

Annexe I : avis de l'ANSM et ses annexes

Annexe II : avis de la CT

Annexe III : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****primaquine phosphate****PRIMAQUINE SANOFI 15 mg****Comprimés pelliculés****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 16 février 2022**

1

- **Maladie : Paludisme**
- **Secteur : Hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement radical (prévention de la rechute) du paludisme à *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire ».

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication	3
3. Posologie et mode d'administration	3
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	7
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5. Conclusions de la Commission	12
6. Recommandation de la Commission	12
7. Informations administratives et réglementaires	13
8. Annexe	13

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de la spécialité PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) 15 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication : « traitement radical (prévention de la rechute) du paludisme à *P. ovale* et *P. vivax*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

La primaquine est un anti-protozoaire de la classe des amino-8-quinoleines actif contre les formes exo-érythrocytaires de *P. vivax* et *P. ovale* et contre les formes exo-érythrocytaires primaires de *P. falciparum*. Elle est aussi active contre les gamétocytes des plasmodies, notamment ceux de *P. falciparum*.

Le médicament PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France (AMM) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès de l'ANSM le 17 novembre 2020.

L'ANSM a octroyé des ATU nominatives depuis 2009, puis une ATU de cohorte, notifiée le 04/02/2020 et renouvelée le 04/02/2021, dans une indication identique à celle revendiquée pour l'accès précoce pré-AMM. De juin 2020 au 31 octobre 2021, 257 patients ont bénéficié de ce traitement.

En date du 21/01/2022, l'ANSM a rendu un avis favorable sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Traitement radical (prévention de la rechute) du paludisme à *P. ovale* et *P. vivax*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire ».

3. Posologie et mode d'administration

En l'absence de déficit en G6PD :

Adulte : 30 mg une fois par jour pendant 14 jours.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents de plus 50 kg : 0,5 mg/kg/jour soit 30 mg une fois par jour pendant 14 jours.

Enfants et adolescents de moins de 50 kg : La posologie devant être adaptée au poids, l'utilisation de PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé dans le cadre de l'accès précoce est réservée aux patients de 50 kg et plus.

En cas de déficit en G6PD léger à modéré :

Adulte, adolescent et enfant de plus de 50 kg : 0,75 mg/kg/semaine soit 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines, uniquement avec un suivi rapproché et s'il existe une possibilité de transfusion rapide en cas d'anémie hémolytique aiguë (AHA).

En cas de déficit sévère en G6PD (activité G6PD < 10 %, notamment variant B Méditerranéen) :

La primaquine est contre-indiquée.

Le laboratoire propose un **kit de reconditionnement des flacons canadiens de 100 comprimés utilisés pour l'ATUc** qui sera adapté pour permettre au pharmacien hospitalier de délivrer au patient le nombre de comprimés adapté à la durée du traitement. Ce kit de reconditionnement permettra au pharmacien hospitalier de distribuer les comprimés pendant la durée du traitement : 14 ou 28 comprimés par patient (selon la souche de *P. vivax*) correspondant à 1 ou 2 comprimés par jour pendant 2 semaines pour les patients « standard » et jusqu'à 8 semaines correspondant à 0,75 mg/kg de primaquine base une fois par semaine pendant 8 semaines pour les patients présentant un déficit léger à modéré en G6PD.

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque *Plasmodium falciparum* en est la cause. De plus, les résistances de cette espèce à certains antipaludiques sont fréquentes. Cette parasitose fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS¹.

Cinq espèces plasmodiales sont responsables du paludisme humain :

- *Plasmodium falciparum* est le plus répandu en région tropicales et intertropicales, il est responsable d'une létalité élevée ;
- *P. vivax* est retrouvé en région tropicales et intertropicales mais aussi dans les zones à climat plus tempéré. Il est absent en Afrique centrale et de l'Ouest. Il est responsable de 6 % des cas de paludisme dans le monde², mais entraîne très exceptionnellement des formes graves, voire le décès ;
- *P. ovale* est retrouvé essentiellement en Afrique intertropicale, il est plus rare ;
- *P. malariae*, localisé sous forme de foyers dans toutes les régions d'endémie palustre ;
- *P. knowlesi*, morphologiquement proche de *P. malariae*, agent d'un paludisme simien, a été reconnu récemment en Asie du Sud-Est, responsable de rares cas humains, parfois fatals.

Au niveau mondial³, le nombre de cas de paludisme est estimé à 241 millions en 2020 dans 85 pays d'endémie palustre, soit une hausse par rapport aux 227 millions de 2019. Le nombre de décès a baissé de façon régulière sur la période 2000-2019, passant de 896 000 en 2000 à 627 000 en 2020.

En France, hors Guyane et Mayotte, environ 3 000 à 3 500 cas de paludisme d'importation sont déclarés annuellement au Centre national de référence paludisme, dont plus de 80 % à *P. falciparum* et

¹ WHO. Programme mondial de lutte antipaludique adopté en mai 2015 et mis à jour en 2021. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme>

² Allgower A. et al. Plasmodium vivax, un parasite qui sort de l'ombre. Revue médicale suisse, Médecine des voyages. 4 mai 2016.

³ WHO. World malaria report 2021.

10 à 12 % (environ 200 cas) dus à *P. vivax* et à *P. ovale*⁴. Le nombre de décès est de l'ordre de 10 à 20 par an.

Un paludisme autochtone existe dans la collectivité territoriale de Mayotte et surtout dans le département de la Guyane Française (essentiellement le long des fleuves : *P. falciparum* et *P. vivax*). En Guyane⁵, 153 accès palustres ont été déclarés en 2020, dont 3 % dus à *P. falciparum* et les autres accès palustres étaient tous dus à *P. vivax*. Parmi les 153 accès répertoriés, 25 ont été hospitalisés (tous dus à *P. vivax*) dont 4 cas graves et aucun décès. A Mayotte, 25 cas ont été déclarés en 2020 (dont 3 acquis localement). Parmi les 79 cas déclarés en 2019 et 2020, près de la moitié (36 soit 45,6 %) ont été hospitalisés, dont 4 en service de réanimation et un décès survenu en 2020. *Plasmodium falciparum* est l'espèce rencontrée très majoritairement dans les cas importés déclarés à Mayotte et exclusivement chez les cas acquis localement. Sur les 3 dernières années, seulement 3 cas de paludisme à *Plasmodium non falciparum* ont été identifiés (deux infections à *P. ovale* et une à *P. malariae*), il s'agissait de cas importés. Selon l'OMS, Mayotte est entrée officiellement dans la phase d'élimination du paludisme⁶.

Les tableaux cliniques possibles du paludisme à *P. ovale* et *P. vivax* vont de maladie fébrile non compliquée, à une symptomatologie plus grave (fièvre, céphalées, myalgies, douleurs abdominales, toux, diarrhées, état confusionnel et anémie sévère), mais sont généralement moins sévères que les accès à *P. falciparum*.

La particularité de *P. vivax* et *P. ovale* est leur capacité à former des hypnozoïtes, formes dormantes du parasite, responsables de rechutes des mois voire des années après. Les antipaludéens classiques n'agissent que sur les parasites intra-érythrocytaires et n'empêchent pas la persistance des hypnozoïtes de *P. vivax* ou *P. ovale*. Le taux de rechute (réactivation des hypnozoïtes) varie selon les zones géographiques, et est estimé de 8 à 80 %. Les amino-8-quinoléines, dont la primaquine, agissent contre les formes parasitaires hépatiques, empêchant les rechutes causées par ces deux espèces plasmodiales. La primaquine peut être prescrite dès le premier épisode à la posologie de 30 mg/j chez l'adulte pendant 14 jours en complément d'un traitement par chloroquine. Ce médicament est contre-indiqué chez les sujets déficients en G6PD (risque d'hémolyse grave ; dosage préalable indispensable)⁷.

La prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* représente donc un besoin majeur.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et rare en France.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Le traitement des formes de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* en phase aiguë repose sur la chloroquine. Dans les zones géographiques chloroquinorésistantes, une thérapie combinée à base

⁴ HCSP. Avis relatif aux modalités d'utilisation de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* en France. 18 mai 2018.

⁵ Santé Publique France (SPF). Situation épidémiologique du paludisme en Guyane. Point au 6 juillet 2021. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/guyane/documents/bulletin-regional/2021/situation-epidemiologique-du-paludisme-en-guyane.-point-au-6-juillet-2021>

⁶ SPF. Surveillance du paludisme à Mayotte. Point épidémiologique au 30 mars 2021. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2021/surveillance-du-paludisme-a-mayotte.-point-epidemiologique-au-30-mars-2021>

⁷ CMIT. Paludisme. In E. PILLY : ALINEA Plus ; 2014 : 435-441

d'artémisinine est à envisager (arténimol-pipéraquline (EURARTESIM) ou artéméther-luméfantrine (RIAMET))⁸. Ces traitements sont actifs sur les formes sanguines du parasite.

Le seul traitement recommandé par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)⁴, l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS)⁹ et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)⁸ pour l'éradication des formes hypnozoïtes, en prévention des rechutes, est la primaquine.

Une autre molécule, la tafénoquine, a été approuvée par la FDA en 2018 dans l'indication de traitement radical du paludisme à *P. vivax*, en prise unique, mais n'est pas commercialisée en France.

Il est à noter que la présentation en comprimés pelliculés de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) 15 mg est réservée aux patients de poids \geq 50 kg. Une présentation de primaquine 7,5 mg en comprimés est disponible via le dispositif d'ATU nominative désormais accès compassionnel depuis plusieurs années¹⁰.

De plus, l'utilisation de la PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) est contre-indiquée en cas de déficit sévère en G6PD. Dans son rapport de 2018 sur le paludisme d'importation⁴, le HCSP recommande qu'un test de dépistage quantitatif du G6PD soit systématiquement réalisé avant prescription de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine), et qu'en l'absence de déficit, un traitement radical par primaquine soit instauré d'emblée pour un premier accès à *P. vivax* ou *P. ovale*.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en traitement radical (prévention des rechutes) des infections à *P. vivax* ou *P. ovale* à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire.

4.2.2.1 Médicaments

Aucun autre médicament ne dispose d'une AMM ou n'est recommandé en traitement radical (prévention des rechutes) des infections à *P. vivax* ou *P. ovale* à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

→ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

⁸ SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017.

⁹ WHO. Guidelines for Malaria. 13 juillet 2021.

¹⁰ ANSM. Fiche produit PRIMAQUINE 15 mg et 7,5 mg. <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/primaquine-sanofi-15-mg-comprime>. Consulté le 20/01/2022.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, et rare, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 21/01/2022 que l'efficacité et la sécurité de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce (cf. Annexe 1).

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

La spécialité PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) est utilisée depuis des dizaines d'années dans la prévention des rechutes à *P. vivax* et *P. ovale*, et est la seule amino-8-quinoléine disponible sur le marché.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

La présomption d'efficacité de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) est basée sur un usage médical bien établi depuis plusieurs dizaines d'années dans le monde. L'ANSM souligne dans son rapport sur le bénéfice/risque de ce médicament que cet usage est recommandé depuis plus de 10 ans par l'OMS, par le HCSP en France (recommandations dès 2008 révisées en 2018), ainsi que par le CDC (*Center for Disease Control*) aux États-Unis (recommandations de 2013).

Les données présentées ci-après sont issues de l'usage de la primaquine en ATU nominative puis en ATU de cohorte (rapports de synthèse), et de la littérature scientifique.

- **Données d'utilisation dans le cadre de l'ATU**

De 2009 à juin 2020, la primaquine était disponible en ATU nominative. Dans son rapport de 2018, le HCSP a rédigé une synthèse des données⁴. Entre 2009 et 2017, 1 715 ATU nominatives ont été octroyées et concernaient 552 traitements initiaux d'accès à *P. ovale*, et 1 163 cas de paludisme à *P. vivax* (dont 678 soit 58 % en Guyane).

Le laboratoire a fourni deux rapports de synthèse des données d'ATU de cohorte, couvrant la période allant du 4 juin 2020, au 3 juin 2021.

Du fait de la faible proportion de rendu de fiches de suivi, les données disponibles permettent uniquement de caractériser la population ayant pu en bénéficier. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Données issues des rapports de synthèse d'ATU de cohorte (04/06/2020 au 03/06/2021)

	Période du 04/06/2020 au 03/12/2020	Période du 04/12/2020 au 03/06/2021
Exhaustivité du recueil de données – Effectifs globaux		
Demande d'accès au traitement validée, n	80	92
Patients considérés comme traités (commande du traitement expédié par le laboratoire)*, n	56	51
Patients considérés comme exposés au traitement**, n	27	25
Exhaustivité des données recueillies % (n/N)	33,75% (27/80)	27,17% (25/92)
Caractéristiques des patients		
Sexe féminin, n (%)	13 (23,2)	15 (29,4)
Sexe masculin, n (%)	43 (76,8)	36 (70,6)
Age médian (min-max)	33,5 (12-74)	32 (19-67)
Poids médian (kg)	75,5 (50-170)	75 (54-120)
Résultat du dosage en G6PD		
Normal, %	100	100
Souche parasitaire, n (%)		
<i>Plasmodium vivax</i>	18 (32,1)	19 (37,3)
<i>Plasmodium ovale</i>	38 (67,9)	32 (62,7)
Traitement schizonticide préalable, n (%)		
artemether/lumefantrine (RIAMET)	7 (12,6)	7 (14,9)
artesunate (MALACEF)	1 (1,8)	-
atovaquone/proguanil (MALARONE)	4 (7,3)	6 (12,8)
chloroquine (NIVAQUINE)	18 (32,7)	9 (19,1)
méfloquine (LARIAM)	1 (1,8)	-
piperaquine/artenimol (EURARTESIM)	16 (29,1)	25 (53,2)
quinine (QUINIMAX)	1 (1,8)	-
Inconnu/Donnée manquante	4 (7,3)	4 (7,8)

* Il est à noter que le conditionnement unitaire est un flacon de 100 gélules de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) 15 mg, permettant de traiter plusieurs patients.

** Réception d'au moins une fiche d'initiation et/ou de suivi et/ou de fin de traitement

• Données issues de la littérature

De nombreuses sources bibliographiques des vingt dernières années ont étudié l'efficacité de la primaquine, et plus particulièrement le schéma posologique optimal afin de garantir l'absence de rechutes à plus ou moins long terme^{11,12}. Les posologies préconisées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont en adéquation avec les données recueillies.

Une recherche bibliographique a permis d'identifier une étude de phase III (DETECTIVE) dans laquelle la primaquine a été utilisée comme comparateur. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité

¹¹ Galappaththy G. et al. La primaquine pour la prévention de rechutes chez les patients atteints de paludisme à *Plasmodium vivax* traités à la chloroquine. Cochrane Database of Systematic Reviews. 26 octobre 2013

¹² John GK et al. Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax* : a critical review of the literature. Malaria Journal. 17 août 2012.

et le profil de sécurité d'un autre antipaludéen autorisé aux Etats-Unis¹³ mais non disponible à ce jour en France, la tafénoquine dans la prévention des rechutes à *P. vivax*. Les conclusions de cette étude sont présentées ci-dessous à titre indicatif, elles confortent l'efficacité de la primaquine en démontrant sa supériorité par rapport au placebo .

- **Etude DETECTIVE¹⁴ (tanéfoquine versus placebo versus primaquine)**

	Groupe tafénoquine N = 260 300mg, dose unique	Groupe placebo N = 133	Groupe primaquine N = 129 15mg/jour pendant 14 jours
% de patients sans récurrence à 6 mois [IC _{95%}]	62,4 [54,9 ; 69,0]	27,7 [19,6 ; 36,6]	69,6 [60,2 ; 77,1]
HR du risque de récurrence [IC _{95%}]	0,30 [0,22 ; 0,40]		-
	-	0,26 [0,18 ; 0,39]	

4.5.2.2 Tolérance

Les données de tolérance sont issues :

- des PBRER couvrant la période du 13/04/2019 au 12/04/2021,
- du RCP,
- de la littérature scientifique.

• Données issues des PBRER

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie hémolytique aiguë - Méthémoglobinémie - Granulocytopenie et leucopénie - Effet pro-arythmique dû à un QT long
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité - Génotoxicité
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité d'emploi en cas de grossesse ou d'allaitement - Sécurité d'emploi en cas d'insuffisance hépatique et rénale

• Données issues du RCP

« Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, anémie hémolytique, en particulier chez les patients présentant un déficit en G6PD, et méthémoglobinémie, en particulier chez les patients présentant un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase.

Affections cardiaques : arythmies et allongement de l'intervalle QT, en particulier à doses élevées (voir également les rubriques 4.4 et 4.9 du RCP).

¹³ FDA. Multi-disciplinary review and evaluation Tafenoquine (Krintafel). 22/07/2018. Disponible sur : https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210795Orig1s000MultidisciplineR.pdf (consulté le 31/01/2022)

¹⁴ Lacerda M.V.G et al. Single-Dose Tafenoquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria. N.Engl J.Med. 2019 ;380 :215-228

Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, douleur épigastrique et douleurs abdominales. L'administration du médicament avec des aliments permet souvent d'atténuer ces symptômes.

Affections du système nerveux : sensation vertigineuse.

Affections de la peau et des tissus mous : éruption, prurit. »

- **Données issues de la littérature**

Dans son rapport relatif au bénéfice-risque de la primaquine, l'ANSM a repris plusieurs sources bibliographiques et a indiqué que le profil de sécurité de la primaquine est bien connu, mais qu'aucune fréquence globale d'apparition d'EI ne peut être calculée du fait de méthodologies d'études trop différentes.

4.5.3 Plan de développement

Aucune étude n'est en cours de réalisation par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.


4.5.4 Conclusion

Compte-tenu :

- de la gravité du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, mais généralement moins sévère que les accès à *P. falciparum*,
- de la fréquence élevée des nouveaux épisodes malgré un traitement schizonticide érythrocytaire bien conduit,
- de l'usage médical bien établi de la primaquine en tant que traitement radical de référence pour la prévention de la rechute du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale*, selon les recommandations nationales (HCSP⁴, SPILF⁸) et internationale (OMS⁹) en vigueur ;
- des données récentes confortant son efficacité, en termes de réduction de la fréquence des rechutes à *P. vivax*, issues de l'étude clinique (DETECTIVE) de développement de la tafénoquine (disposant d'une AMM aux USA mais non disponible en France), dans laquelle la primaquine était le comparateur : soit une proportion de patients sans récurrence de 69,6 % avec la primaquine, plus élevée qu'avec le placebo (27,7 %) ; HR du risque de récurrence *versus* placebo : 0,26 ; IC_{95%} = [0,18 ; 0,39] ;
- de l'absence d'alternative thérapeutique disponible en France ;
- du profil de tolérance globalement favorable, avec une réserve relative à l'utilisation chez les sujets déficients en G6PD (risque d'hémolyse grave ; dosage préalable indispensable), justifiant une contre-indication en cas de déficit sévère (activité G6PD < 10%, notamment variant B méditerranéen). Par ailleurs son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante (cf RCP « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, de parcours de soins (impact organisationnel)

- 
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
 - ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, dans la mesure où la PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) est indispensable et constitue depuis de nombreuses années le traitement de référence de la prévention des rechutes du paludisme à *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax*, la Commission considère que ce médicament conserve son caractère innovant dans la prise en charge du paludisme.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et rare..
- Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée.
- Dans la mesure où la maladie est grave et rare, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par PRIMAQUINE SANOFI ne peut pas être différée.

PRIMAQUINE SANOFI, dans l'indication considérée, **conserve son caractère innovant dans la mesure où cette spécialité est indispensable et constitue depuis de nombreuses années le traitement de référence de la prévention des rechutes du paludisme à *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax*. Ce médicament est à l'origine d'un** changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. En effet l'usage médical bien établi et les données récentes confortent son efficacité, en termes de réduction de la fréquence des rechutes à *P. vivax* (issues de l'étude clinique DETECTIVE : proportion de patients sans récurrence de 69,6 % avec la primaquine, plus élevée qu'avec le placebo (27,7 %) ; HR du risque de récurrence versus placebo : 0,26 ; IC95% = [0,18 ; 0,39]). Le profil de tolérance est par ailleurs globalement favorable.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) dans l'indication « traitement radical (prévention de la rechute) du paludisme à *P. ovale* et *P. vivax*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire. ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 16/12/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 21/01/2022 Date d'examen et d'adoption : 16/02/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	PRIMAQUINE SANOFI 15 mg* Flacon de 100 comprimés pelliculés (UCD : 3400893452844)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Classification ATC	P01BA03 : primaquine

* Il est à noter que la présentation de primaquine 7,5 mg n'est pas concernée par cette demande, et n'est accessible à ce jour que via l'accès dérogatoire compassionnel.

8. Annexe

Annexe 1. Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament du 21 janvier 2022

PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, 16 février 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr