

Décision n°2023.0152/DC/SEM du 6 avril 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité PRIMAQUINE

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 6 avril 2023.

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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0065 du 17 février 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI-AVENTIS France, reçue le 5 janvier 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 19 janvier 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 30 janvier 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 2 février 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 7 février 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 mars 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 17 février 2022 à la spécialité PRIMAQUINE 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 6 avril 2023.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

primaquine

PRIMAQUINE SANOFI 15 mg

comprimé

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 15 mars 2023

- Drépanocytose
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 50 kg)
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de PRIMAQUINE SANOFI 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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	7
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	7
5.2	Absence de traitement approprié	7
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI Présentation concernée	primaquine PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé – Flacon de 100 comprimés pelliculés à déconditionner en flacon de 14 comprimés pelliculés ¹ (Code UCD : 3400893452844)
Laboratoire	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 17 février 2022 ² dans l'indication « traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à <i>Plasmodium vivax</i> et <i>Plasmodium ovale</i> , à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM	Le médicament PRIMAQUINE SANOFI (primaquine) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM (procédure nationale) a été déposée auprès des autorités compétentes. L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 07/02/2023) : « traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à <i>Plasmodium vivax</i> et <i>Plasmodium ovale</i> , à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire »
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	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

¹ Un kit de reconditionnement contenant 10 flacons vides, 10 bouchons, 10 étiquettes pré-imprimées, 10 notices et 10 sachets est fourni permettant une délivrance au patient par le pharmacien hospitalier de flacons de 14 comprimés.

² HAS. 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 et avis rendu par la Commission. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/primaquine_decision_et_avis_ct.pdf [Consulté le 15/03/2023].

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM
	transfusion rapide en cas d'anémie hémolytique aiguë (AHA) (voir rubrique 4.4 du RCP) En cas de déficit sévère en G6PD (activité G6PD < 10 %, notamment variant B méditerranéen) : la primaquine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 du RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anti-protozoaire de la classe des amino-8-quinoléines.
Mécanisme d'action	La spécialité est active contre les formes exo-érythrocytaires de <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> et contre les formes exo-érythrocytaires primaires de <i>P. falciparum</i> . La primaquine est aussi active contre les gamétocytes des plasmodies, notamment de <i>P. falciparum</i> .
Informations au niveau international	La primaquine a une AMM aux Etats-Unis, au Canada, au Japon et en Colombie.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 22 février 2023. Contributions de parties prenantes : non Expertise externe : non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

*Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé. La primaquine est utilisée dans le monde depuis plusieurs dizaines d'années (usage médical bien établi).

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Pour rappel, cet accès précoce a été précédée d'une ATU de cohorte débutée le 02/06/2020 et terminée le 21/02/2022.

Concernant les variables recueillies, le laboratoire a fourni les données recueillies sur la période allant du 02/06/2020 au 21/10/2022, période couverte par l'ATU de cohorte et l'accès précoce.

Période : 21/02/2022 au 21/10/2022

Nombre de patients	Absence de déficit en G6PD	Déficit en G6PD léger à modéré
– la fiche de demande d'accès a été complétée	137 demandes reçues par le laboratoire, 105 ont été validées	2 demandées reçues et validées
– la fiche d'initiation a été complétée	29/105 (27,6 %)	1 patient
– au moins une fiche de suivi a été complétée	Suivi à J7 : 18 (17,1 %) Suivi à J14 : 18 (17,1 %)	Le suivi a été réalisé pour l'un des 2 patients jusqu'au J35
– la fiche d'arrêt a été complétée	5 (4,8 %)	1 patient
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	21 jours (n = 145 ; calcul réalisé en tenant compte des données d'ATU de cohorte)	Non applicable

Caractéristiques des patients et des prescripteurs (AAP)

Sur la période analysée, les caractéristiques des 105 patients n'ayant pas de déficit en G6PD et pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge médian était de 32,5 ans (10 ;74), 64,5 % étaient des hommes.

Il est à noter que *P. ovale* était retrouvé pour 70 patients (65,4 %), et *P. vivax* pour 34 patients (31,8 %). Une co-infection a été retrouvée chez un patient. En termes de traitement schizonticide reçu préalablement, plus de la moitié des patients avaient été traités par EURARTESIM (pipéraquline/arténimol).

Aucun patient n'avait eu un antécédent familial ou personnel d'anémie hémolytique ; 3 patients avaient un antécédent de cardiopathie, ou de syndrome de QT long, ou d'hypokaliémie et/ou hypomagnésémie non corrigé.

Parmi les 92 prescripteurs ayant participé à l'accès précoce, la majorité exerçait en Ile-de-France (n = 28 ; 30,4 %).

Conditions d'utilisation du médicament (ATU + AAP)

Des données de suivi ont été reçues pour 182 patients (période couverte : depuis le 02/06/2020 ; G6PD normal), confirmant la prise de traitement chez ces derniers. La durée médiane de traitement était de 14 jours pour 129 d'entre eux (information non connue pour les autres).

Données d'efficacité

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient l'examen clinique et la réalisation d'un bilan hématologique, à J7 et J14.

Sur la période allant du 02/06/2020 au 21/10/2022, chez les patients avec un G6PD normal :

- une fiche de suivi à J7 a été complétée pour 120 patients : 3 patients avaient un examen clinique anormal (dont 2 avaient déjà un examen anormal à l'inclusion). Et 7 patients avaient un bilan hématologique anormal (dont 3 avaient déjà un bilan anormal à l'inclusion) ;
- une fiche de suivi à J14 a été complétée pour 139 patients : 3 patients avaient un examen clinique anormal (dont 2 avaient déjà un examen anormal à l'inclusion). Et 6 patients avaient un bilan hématologique anormal (dont 3 avaient déjà un bilan anormal à l'inclusion).

Profil de tolérance

Sur la période allant du 02/06/2020 au 21/10/2022, 2 cas de pharmacovigilance reliés au traitement ont été rapportés : un cas grave (non fatal) rapportant un échec de traitement pour éradiquer le *P. ovale* au cours d'un premier traitement par primaquine, et un cas non grave rapportant des troubles gastro-intestinaux (modification de la dose réalisée, avec un traitement sur 21 jours et non 14 jours).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 (primaquine) dans l'indication concernée.

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 17/02/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

5.2 Absence de traitement approprié

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

5.3 Impossibilité de différer la 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.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Compte-tenu :

- de la gravité du paludisme à *P. vivax* et *P. 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 et internationale 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. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP).

Ce médicament conserve son caractère innovant dans l'indication considérée, dans la mesure où :

- c'est une 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 dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical non couvert.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de PRIMAQUINE SANOFI (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 ».

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.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.