

---

# Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé]

Rapport n° 2 – Période du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023

---

## 1- Introduction

Le [17/02/2022], la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament [Primaquine Sanofi 15 mg, comprimé pelliculé] dans l'indication : traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *Plasmodium vivax* et *ovale*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire.

Cet AP fait suite à une ATU de cohorte débutée le 2 juin 2020 et terminée le 21 février 2022 avec la notification de l'AP.

Ce médicament ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

## 2- Données recueillies

### a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

#### Patients avec un G6PD normal

##### **Suivi des patients**

Sur la période considérée (du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023), 269 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 227 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du protocole d'utilisation Thérapeutique (PUT). Des informations de suivi ont été reçues pour 55 des 227 patients inclus, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

Depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020), 748 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 661 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Des informations de suivi ont été reçues pour 262 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

La durée médiane de suivi était de 21 jours pour 252 d'entre eux (information non connue pour les autres).

## Caractéristiques générales des patients

| Variables    |                  | AP (Période 2)<br>(22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=227) | Total<br>(02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=661) |
|--------------|------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Age (années) | N                | 227                                                    | 660                                            |
|              | Moyenne $\pm$ ET | 37.8 $\pm$ 13.7                                        | 37.0 $\pm$ 14.7                                |
|              | Médiane          | 35.0                                                   | 33.0                                           |
|              | Min. ; Max.      | 15 ; 79                                                | 10 ; 79                                        |
|              | Manquant         | 0 (0.0%)                                               | 1 (0.2%)                                       |
| Poids (kg)   | N                | 227                                                    | 661                                            |
|              | Moyenne $\pm$ ET | 74.13 $\pm$ 13.63                                      | 75.06 $\pm$ 15.10                              |
|              | Médiane          | 71.00                                                  | 73.00                                          |
|              | Min. ; Max.      | 50 ; 140                                               | 50 ; 170                                       |
|              | Manquant         | 0 (0.0%)                                               | 0 (0.0%)                                       |
| Sexe         | Homme            | 144 (63.4%)                                            | 437 (66.1%)                                    |
|              | Femme            | 83 (36.6%)                                             | 224 (33.9%)                                    |

## Caractéristiques de la maladie

| Variables                                             |                                 | AP (Période 2)<br>(22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=227) | Total<br>(02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=661) |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Paludisme                                             | <i>Plasmodium Vivax</i>         | 84 (37.0%)                                             | 271 (41.0%)                                    |
|                                                       | <i>Plasmodium Ovale</i>         | 142 (62.6%)                                            | 385 (58.2%)                                    |
|                                                       | <i>Plasmodium Vivax + Ovale</i> | 1 (0.4%)                                               | 5 (0.8%)                                       |
| Zone de contamination<br>du dernier accès<br>palustre | CAMEROUN                        | 49 (21.6%)                                             | 123 (18.6%)                                    |
|                                                       | GUYANE FRANCAISE                | 25 (11.0%)                                             | 112 (16.9%)                                    |
|                                                       | CÔTE D'IVOIRE                   | 22 (9.7%)                                              | 86 (13.0%)                                     |
|                                                       | GUINEE                          | 24 (10.6%)                                             | 54 (8.2%)                                      |
|                                                       | MALI                            | 8 (3.5%)                                               | 40 (6.1%)                                      |
|                                                       | CONGO                           | 6 (2.6%)                                               | 28 (4.2%)                                      |
|                                                       | DJIBOUTI                        | 2 (0.9%)                                               | 25 (3.8%)                                      |
|                                                       | TCHAD                           | 9 (4.0%)                                               | 25 (3.8%)                                      |
|                                                       | BENIN                           | 10 (4.4%)                                              | 18 (2.7%)                                      |
|                                                       | GABON                           | 6 (2.6%)                                               | 14 (2.1%)                                      |
|                                                       | CENTRAFRIQUE                    | 1 (0.4%)                                               | 14 (2.1%)                                      |
|                                                       | SOUDAN DU SUD                   | 8 (3.5%)                                               | 12 (1.8%)                                      |
|                                                       | NIGER                           | 3 (1.3%)                                               | 11 (1.7%)                                      |
|                                                       | INDE                            | 6 (2.6%)                                               | 10 (1.5%)                                      |
|                                                       | AFGHANISTAN                     | 6 (2.6%)                                               | 10 (1.5%)                                      |
|                                                       | MADAGASCAR                      | 9 (4.0%)                                               | 10 (1.5%)                                      |
|                                                       | AFRIQUE - Pays non défini       | 2 (0.9%)                                               | 7 (1.1%)                                       |
|                                                       | NIGERIA                         | 3 (1.3%)                                               | 7 (1.1%)                                       |
|                                                       | BURKINA FASO                    | 1 (0.4%)                                               | 5 (0.8%)                                       |

| Variables                                              |                            | AP (Période 2)                       | Total                                 |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                        |                            | (22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=227) | (02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=661) |
|                                                        | COLOMBIE                   | 4 (1.8%)                             | 5 (0.8%)                              |
|                                                        | SENEGAL                    | 1 (0.4%)                             | 4 (0.6%)                              |
|                                                        | INDONÉSIE                  | 2 (0.9%)                             | 4 (0.6%)                              |
|                                                        | PAKISTAN                   | 2 (0.9%)                             | 3 (0.5%)                              |
|                                                        | KENYA                      | 2 (0.9%)                             | 3 (0.5%)                              |
|                                                        | Antilles françaises        | 2 (0.9%)                             | 3 (0.5%)                              |
|                                                        | OUGANDA                    | 1 (0.4%)                             | 3 (0.5%)                              |
|                                                        | TANZANIE                   | 1 (0.4%)                             | 2 (0.3%)                              |
|                                                        | SIERRA LEONE               | 0 (0.0%)                             | 2 (0.3%)                              |
|                                                        | GHANA                      | 1 (0.4%)                             | 2 (0.3%)                              |
|                                                        | ANGOLA                     | 2 (0.9%)                             | 2 (0.3%)                              |
|                                                        | MEXIQUE                    | 0 (0.0%)                             | 1 (0.2%)                              |
|                                                        | ÉTHIOPIE                   | 0 (0.0%)                             | 1 (0.2%)                              |
|                                                        | COSTA RICA                 | 0 (0.0%)                             | 1 (0.2%)                              |
|                                                        | FRANCE                     | 0 (0.0%)                             | 1 (0.2%)                              |
|                                                        | MALAWI                     | 1 (0.4%)                             | 1 (0.2%)                              |
|                                                        | PANAMA                     | 0 (0.0%)                             | 1 (0.2%)                              |
|                                                        | MOZAMBIQUE                 | 1 (0.4%)                             | 1 (0.2%)                              |
|                                                        | ERYTREE                    | 1 (0.4%)                             | 1 (0.2%)                              |
|                                                        | Manquant                   | 6 (2.6%)                             | 9 (1.4%)                              |
| Région de contamination<br>(dernier accès<br>palustre) | Afrique subsaharienne      | 174 (76.7%)                          | 501 (75.8%)                           |
|                                                        | Amérique latine & Caraïbes | 31 (13.7%)                           | 123 (18.6%)                           |
|                                                        | Asie (hors Proche-Orient)  | 16 (7.0%)                            | 27 (4.1%)                             |
|                                                        | Europe de l'Ouest          | 0 (0.0%)                             | 1 (0.2%)                              |
|                                                        | Manquant                   | 6 (2.6%)                             | 9 (1.4%)                              |

| Variables                                                |                                            | AP (Période 2)                       | Total                                 |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                          |                                            | (22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=227) | (02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=661) |
| Traitement schizonticide<br>du dernier accès<br>palustre | pipéraquine / arténimol (EURARTESIM)       | 134 (59.1%)                          | 301 (45.6%)                           |
|                                                          | Chloroquine (NIVAQUINE)                    | 6 (2.6%)                             | 155 (23.5%)                           |
|                                                          | artémether / luméfantrine (RIAMET/COARTEM) | 63 (27.7%)                           | 120 (18.2%)                           |
|                                                          | atovaquone / proguanil (MALARONE)          | 10 (4.4%)                            | 31 (4.7%)                             |
|                                                          | Artésunate                                 | 1 (0.4%)                             | 7 (1.1%)                              |
|                                                          | artésunate + pipéraquine / arténimol       | 2 (0.9%)                             | 6 (0.9%)                              |
|                                                          | quinine                                    | 0                                    | 3 (0.5%)                              |
|                                                          | Méfloquine (LARIAM)                        | 0                                    | 3 (0.5%)                              |
|                                                          | QUINIMAX                                   | 0                                    | 2 (0.3%)                              |
|                                                          | quinine + artémether / luméfantrine        | 0                                    | 1 (0.2%)                              |
|                                                          | Quinimax + artémether / luméfantrine       | 0                                    | 1 (0.2%)                              |
|                                                          | quinine + clindamycine                     | 0                                    | 1 (0.2%)                              |
|                                                          | Malocide                                   | 1 (0.4%)                             | 1 (0.2%)                              |

| Variables                    |                                       | AP (Période 2)<br>(22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=227) | Total<br>(02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=661) |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                              | Chloroquine + piperaquine / artemimol | 0                                                      | 1 (0.2%)                                       |
|                              | PRIMAQUINE                            | 1 (0.4%)                                               | 1 (0.2%)                                       |
|                              | Undefined treatment*                  | 3 (3.0%)                                               | 13 (3.1%)                                      |
|                              | Manquant                              | 6                                                      | 11                                             |
| Administration de primaquine | Non                                   | 213 (93.8%)                                            | 632 (95.6%)                                    |
| au cours de l'année          | Oui                                   | 9 (4.0%)                                               | 21 (3.2%)                                      |
| précédente                   | Manquant                              | 5 (2.2%)                                               | 8 (1.2%)                                       |

### Antécédents médicaux

| Variables                                                                                                                                                   |     | AP (Période 2)<br>(22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=227) | Total<br>(02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=661) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Au moins une pathologie antérieure                                                                                                                          | Non | 222 (97.8%)                                            | 644 (97.4%)                                    |
|                                                                                                                                                             | Oui | 5 (2.2%)                                               | 17 (2.6%)                                      |
| Antécédents familiaux ou personnels d'anémie hémolytique, de méthémoglobinémie, leucopénie ou un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase                   | Non | 226 (99.6%)                                            | 655 (99.1%)                                    |
|                                                                                                                                                             | Oui | 1 (0.4%)                                               | 6 (0.9%)                                       |
| Maladie systémique associée à une augmentation du risque de granulocytopénie, comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé           | Non | 226 (99.6%)                                            | 658 (99.5%)                                    |
|                                                                                                                                                             | Oui | 1 (0.4%)                                               | 3 (0.5%)                                       |
| Cardiopathie, un syndrome de QT long, antécédents d'arythmies ventriculaires, hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie non corrigées ou bradycardie (< 50 bpm) | Non | 224 (98.7%)                                            | 653 (98.8%)                                    |
|                                                                                                                                                             | Oui | 3 (1.3%)                                               | 8 (1.2%)                                       |

### Patients avec un déficit en G6PD léger à modéré

#### Suivi des patients

Sur la période considérée (du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023), 9 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 2 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Aucune information de suivi n'a été reçue pour ces patients.

Depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020), 18 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 8 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Des informations de suivi ont été reçues pour 5 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

La durée médiane de suivi était de 1,7 mois pour 3 d'entre eux (information non connue pour les autres).

## Caractéristiques générales des patients

| Variables    |                  | AP (Période 2)<br>(22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=2) | Total<br>(02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=8) |
|--------------|------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Age (années) | N                | 2                                                    | 8                                            |
|              | Moyenne $\pm$ ET | 63.5 $\pm$ 2.1                                       | 49.8 $\pm$ 15.2                              |
|              | Médiane          | 63.5                                                 | 53.0                                         |
|              | Min. ; Max.      | 62 ; 65                                              | 28 ; 65                                      |
|              | Manquant         | 0 (0.0%)                                             | 0 (0.0%)                                     |
| Poids (kg)   | N                | 2                                                    | 8                                            |
|              | Moyenne $\pm$ ET | 104.0 $\pm$ 8.5                                      | 89.3 $\pm$ 13.9                              |
|              | Médiane          | 104.0                                                | 92.5                                         |
|              | Min. ; Max.      | 98 ; 110                                             | 68 ; 110                                     |
|              | Manquant         | 0 (0.0%)                                             | 0 (0.0%)                                     |
| Sexe         | Homme            | 2 (100.0%)                                           | 4 (50.0%)                                    |
|              | Femme            | 0 (0.0%)                                             | 4 (50.0%)                                    |

## Caractéristiques de la maladie

| Variables                                             |                                        | AP (Période 2)<br>(22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=2) | Total<br>(02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=8) |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Paludisme                                             | <i>Plasmodium Vivax</i>                | 0 (0.0%)                                             | 0 (0.0%)                                     |
|                                                       | <i>Plasmodium Ovale</i>                | 2 (100.0%)                                           | 8 (100.0%)                                   |
|                                                       | <i>Plasmodium Vivax</i> + <i>Ovale</i> | 0 (0.0%)                                             | 0 (0.0%)                                     |
| Zone de contamination<br>du dernier accès<br>palustre | CAMEROUN                               | 1 (50.0%)                                            | 4 (50.0%)                                    |
|                                                       | CÔTE D'IVOIRE                          | 0 (0.0%)                                             | 1 (12.5%)                                    |
|                                                       | CONGO                                  | 1 (50.0%)                                            | 1 (12.5%)                                    |
|                                                       | GABON                                  | 0 (0.0%)                                             | 1 (12.5%)                                    |
|                                                       | SENEGAL                                | 0 (0.0%)                                             | 1 (12.5%)                                    |
| Région de contamination<br>(dernier accès palustre)   | Afrique subsaharienne Africa           | 2 (100.0%)                                           | 8 (100.0%)                                   |

| Variables                                                      |                                      | AP (Période 2)<br>(22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=2) | Total<br>(02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=8) |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Traitement schizonticide<br>du dernier accès palustre          | Chloroquine (NIVAQUINE)              | 0 (0.0%)                                             | 1 (12.5%)                                    |
|                                                                | pipéraquine / arténimol (EURARTESIM) | 2 (100.0%)                                           | 6 (75.0%)                                    |
|                                                                | artémether / luméfantrine (RIAMET)   | 0 (0.0%)                                             | 1 (12.5%)                                    |
| Administration de primaquine<br>au cours de l'année précédente | Non                                  | 2 (100.0%)                                           | 8 (100.0%)                                   |
|                                                                | Oui                                  | 0 (0.0%)                                             | 0 (0.0%)                                     |
|                                                                | Manquant                             | 0 (0.0%)                                             | 0 (0.0%)                                     |

## Antécédents médicaux

| Variables                                                                                                                                                   |     | AP (Période 2)<br>(22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=2) | Total<br>(02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=8) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Au moins une pathologie antérieure                                                                                                                          | Non | 2 (100.0%)                                           | 7 (87.5%)                                    |
|                                                                                                                                                             | Oui | 0 (0.0%)                                             | 1 (12.5%)                                    |
| Antécédents familiaux ou personnels d'anémie hémolytique, de méthémoglobinémie, leucopénie ou un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase                   | Non | 2 (100.0%)                                           | 7 (87.5%)                                    |
|                                                                                                                                                             | Oui | 0 (0.0%)                                             | 1 (12.5%)                                    |
| Maladie systémique associée à une augmentation du risque de granulocytopenie, comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé           | Non | 2 (100.0%)                                           | 8 (100.0%)                                   |
|                                                                                                                                                             | Oui | 0 (0.0%)                                             | 0 (0.0%)                                     |
| Cardiopathie, un syndrome de QT long, antécédents d'arythmies ventriculaires, hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie non corrigées ou bradycardie (< 50 bpm) | Non | 2 (100.0%)                                           | 8 (100.0%)                                   |
|                                                                                                                                                             | Oui | 0 (0.0%)                                             | 0 (0.0%)                                     |

## Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période considérée, 92 centres avec 159 médecins ont participé. La région la plus représentée en nombre de médecins participants était l'Ile-de-France (48 médecins, 30,2 %) suivie par Auvergne-Rhône-Alpes (22 médecins, 13,8 %). Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus étaient les mêmes : Ile-de-France (58 patients ; 25,3 %) et Auvergne-Rhône-Alpes (31 patients ; 13,5 %).

Depuis le début de l'ATUc, 170 centres avec 390 médecins ont participé. La région la plus représentée en nombre de médecins participants était l'Ile-de-France (112 médecins, 28,7 %) suivie par l'Auvergne-Rhône-Alpes (47 médecins, 12,1 %). Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus étaient l'Ile-de-France (154 patients ; 23,0 %) et la Guyane (108 patients ; 16,1 %).

### b. Conditions d'utilisation du médicament

#### Patients avec un G6PD normal

Des données de suivi ont été reçues pour 262 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers. La durée médiane de traitement était de 14 jours pour 171 d'entre eux (information non connue pour les autres).

| Variables                             |                      | AP (Période 2)<br>(22 oct 2022-20 oct 2023)<br>(N=55) | Total<br>(02 juin 2020-20 oct 2023)<br>(N=262) |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Arrêt de traitement au cours du suivi | Non                  | 54 (98.2%)                                            | 232 (88.5%)                                    |
|                                       | Oui                  | 1 (1.8%)                                              | 30* (11.5%)                                    |
| Raison de fin de traitement           | Autre                | 0 (0.0%)                                              | 5** (1.6.7%)                                   |
|                                       | Effet indésirable    | 0 (0.0%)                                              | 1 (3.3%)                                       |
|                                       | Perdu de vue         | 1 (100.0%)                                            | 22 (73.3%)                                     |
|                                       | Perdu de vue + autre | 0 (0.0%)                                              | 2 (6.7%)                                       |

\*6 fiches de fin de traitement ont été complétées par erreur

*\*\*1 patient sans information sur l'arrêt de traitement – 3 patients avec un arrêt de traitement programmé – 1 patient a pris le traitement pendant 2-3 jours et a perdu la boîte. Il n'a pas reconsulté son médecin car il n'avait pas de rechute.*

#### Patients avec un déficit en G6PD léger à modéré

Des données de suivi ont été reçues pour 5 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers. La durée médiane de traitement était de 53 jours pour 3 d'entre eux (information non connue pour les autres).

Un arrêt de traitement a été rapporté : le patient a arrêté le traitement selon la prescription d'un comprimé par jour pendant 14 jours selon l'avis de l'infectiologue.

### c. Données d'efficacité

#### Patients avec un G6PD normal

Un examen clinique et un bilan hématologique étaient demandés au cours du suivi (à J7 et J14).

Pour les 163 patients pour lesquels une fiche de suivi à J7 a été complétée, 7 patients avaient un examen clinique anormal (dont 3 avaient déjà un examen anormal à l'inclusion). Et 15 patients avaient un bilan hématologique anormal (dont 5 avaient déjà un bilan anormal à l'inclusion).

Pour les 190 patients pour lesquels une fiche de suivi à J14 a été complétée, 4 patients avaient un examen clinique anormal (dont 3 avaient déjà un examen anormal à l'inclusion). Et 10 patients avaient un bilan hématologique anormal (dont 5 avaient déjà un bilan anormal à l'inclusion). Ces résultats anormaux n'ont pas fait l'objet de déclaration d'effets indésirables de la part des médecins.

#### Patients avec un déficit en G6PD léger à modéré

Parmi les 5 patients exposés, un seul examen clinique anormal a été rapporté au cours d'une visite à J35 sans autre information.

### d. Données de qualité de vie

Non applicable

### e. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période considérée, du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023, 7 cas non graves de pharmacovigilance reliés au traitement ont été rapportés. Ces 7 cas incluaient 22 effets indésirables (EI) dont 17 inattendus.

Depuis le début de l'ATUc (2 juin 2020), 11 cas de pharmacovigilance (2 graves et 9 non graves) reliés au traitement ont été rapportés. Ces 11 cas incluaient 26 EI dont 20 inattendus.

Les EI inattendus sont présentés selon leur critère de gravité dans le tableau suivant.

|                                                                    |                                      | AP (Période 2)<br>(22 oct 2022-20 oct 2023) |                                         | Total<br>(02 juin 2020-20 oct 2023) |                                         |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|
| SOC                                                                | PT                                   | Nombre d'EI<br>graves<br>inattendus         | Nombre d'EI<br>non graves<br>inattendus | Nombre d'EI<br>graves<br>inattendus | Nombre d'EI<br>non graves<br>inattendus |
| <b>Affections cardiaques</b>                                       |                                      |                                             |                                         |                                     |                                         |
|                                                                    | Palpitations                         |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
|                                                                    | Tachycardie                          |                                             | 1                                       |                                     | 2                                       |
| <b>Affections gastrointestinales</b>                               |                                      |                                             |                                         |                                     |                                         |
|                                                                    | Gêne abdominale                      |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
|                                                                    | Distension abdominale                |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
|                                                                    | Diarrhée                             |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
|                                                                    | Reflux gastroœsophagien              |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
|                                                                    | Cytolyse hépatique                   |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site<br/>d'administration</b> |                                      |                                             |                                         |                                     |                                         |
|                                                                    | Asthénie                             |                                             | 2                                       |                                     | 2                                       |
|                                                                    | Inefficacité médicamenteuse          |                                             |                                         |                                     | 1                                       |
|                                                                    | Tolérance au médicament diminuée     |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
| <b>Infections et infestations</b>                                  |                                      |                                             |                                         |                                     |                                         |
|                                                                    | Infection à Plasmodium ovale         |                                             |                                         | 1                                   |                                         |
| <b>Investigations</b>                                              |                                      |                                             |                                         |                                     |                                         |
|                                                                    | Alanine aminotransférase augmentée   |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
|                                                                    | Aspartate aminotransférase augmentée |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
| <b>Troubles du métabolisme et de la<br/>nutrition</b>              |                                      |                                             |                                         |                                     |                                         |
|                                                                    | Appétit diminué                      |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
| <b>Affections du système nerveux</b>                               |                                      |                                             |                                         |                                     |                                         |
|                                                                    | Céphalée                             |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
| <b>Affections psychiatriques</b>                                   |                                      |                                             |                                         |                                     |                                         |
|                                                                    | Insomnie                             |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
|                                                                    | Cauchemar                            |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
|                                                                    | Trouble du sommeil                   |                                             | 1                                       |                                     | 1                                       |
| <b>TOTAL</b>                                                       |                                      |                                             | 17                                      | 1                                   | 19                                      |

### Cas d'issue fatale

Au cours de l'ATUc/AP, aucun cas d'issue fatale ou de mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

### Modification de dose, arrêt temporaire ou arrêt de traitement à la suite d'un EI

Au cours de la période, 3 cas d'EI conduisant à une modification de dose, un arrêt temporaire ou un arrêt de traitement ont été rapportés :

- Un homme de 30 ans a présenté des troubles du sommeil, une distension abdominale, des nausées et tolérance au médicament diminuée ayant conduit à un arrêt du traitement.
- Une femme de 33 ans a présenté des palpitations et une tachycardie conduisant à l'arrêt du traitement.
- Une femme de 33 ans a présenté des diarrhées, un reflux gastroœsophagien, des nausées, des douleurs abdominales et des céphalées conduisant à une modification du schéma d'administration (prises reparties sur 21 jours au lieu de 14 jours).

### Situations spéciales

Au cours de la période, 6 cas de situations spéciales sans effet indésirable ont été rapportés :

- 4 cas d'initiation du traitement avant inclusion dans l'AP,
- 1 cas de problème d'utilisation du produit : prescription de primaquine 1 comprimé par jour pendant 14 jours au lieu du dosage recommandé de 45 mg une fois par semaine chez un patient avec déficit en G6PD,
- 1 cas d'utilisation non conforme au PUT-RD : absence de contraception efficace chez une patiente de 17 ans.

Depuis le début de l'ATUc (2 juin 2020), 14 cas de situations spéciales sans effet indésirable ont été rapportés :

- initiation du traitement chez 8 patients avant leurs inclusions dans l'ATUc/AP. A noter que 13 autres cas ont été rapportés mais enregistrés en non-cas ;
- non prise de contraception efficace à l'instauration du traitement chez 4 patients dont 3 de sexe masculin ;
- prescription de primaquine matin et soir pendant 14 jours au lieu de 30 mg une fois par jour chez 1 patient ;
- Prescription de primaquine 1 comprimé par jour pendant 14 jours au lieu du dosage recommandé de 45 mg une fois par semaine chez 1 patient avec déficit en G6PD.

### 3- Conclusion

Ce résumé couvre la 2<sup>ème</sup> période de l'AP allant du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023 ainsi que les données cumulées depuis le début de l'ATU de cohorte, le 2 juin 2020.

Au cours de la période, 229 patients ont été inclus dans l'AP et l'administration du traitement a été confirmée pour 55 d'entre eux.

Concernant la sécurité, 7 cas reliés tous non graves ont été rapportés.

Depuis le 2 juin 2020, 669 patients ont été inclus et l'administration du traitement a été confirmée pour 267 d'entre eux.

Concernant la sécurité, 11 cas reliés dont 2 graves (infection *Plasmodium ovale* – vomissements) ont été rapportés.

Au regard des données collectées, les conditions d'utilisation de l'AP semblent globalement conformes au PUT-RD.

Aucun nouveau risque n'a été mis en évidence. Le rapport bénéfice/risque de primaquine reste inchangé.