

Décision n°2024.0139/DC/SEM du 23 mai 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité PRIMAQUINE SANOFI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 mai 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 décision de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0152 du 6 avril 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, reçue le 20 décembre 2023 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 26 décembre 2023 et 3 janvier 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 12 janvier 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 janvier 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 13 mars 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 26 avril 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 5 mars 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 mai 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, renouvelée le 6 avril 2023, de la spécialité PRIMAQUINE SANOFI du laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE 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

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 23 mai 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

primaquine

PRIMAQUINE SANOFI 15 mg,

comprimé pelliculé

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 15 mai 2024

1

- Paludisme
- 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 pelliculé – Flacon de 100 comprimés pelliculés à déconditionner en flacon de 14 comprimés pelliculés ¹ (Code UCD : 3400893452844)
Laboratoire	SANOFI-WINTHROP INDUSTRIE
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. Cette autorisation d'accès précoce pré-AMM a été renouvelé une première fois par le collège de la HAS le 6 avril 2023 ³ . Le laboratoire revendique un deuxième 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 du maintien de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 05/03/2024) : « 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

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 08/03/2024].

³ HAS. 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 et avis rendu par la Commission. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/primaquine_sanofi_appreamm_renov_decision_et_avisdef_ap180.pdf [Consulté le 08/03/2024].

	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 (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 : 15 mai 2024. 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)

3.2.1 Rappel des précédentes données d'utilisation

Pour rappel, cet accès précoce a été précédée d'une ATU de cohorte portant sur la période du 2 juin 2020 au 21 février 2022. Le laboratoire avait donc fourni des données recueillies sur les périodes allant

du 2 juin 2020 au 21 février 2022 (période d'ATU de cohorte) et du 21 février 2022 au 21 octobre 2022 (période de l'accès précoce, cf. Tableau I).

Tableau I. Données d'utilisation de PRIMAQUINE SANOFI recueillies lors de l'accès précoce (du 21 février 2022 au 21 octobre 2022)

Période : 21/02/2022 au 21/10/2022		
Nombre de patients – la fiche de demande d'accès a été complétée	Absence de déficit en G6PD 137 demandes reçues par le laboratoire, 105 ont été validées	Déficit en G6PD léger à modéré 2 demandes 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

3.2.2 Nouvelles données d'utilisation

Le laboratoire a fourni des données recueillies sur la période allant du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023 (période de l'accès précoce).

Tableau II. Données d'utilisation de PRIMAQUINE SANOFI recueillies lors de l'accès précoce (du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023)

Période : 22/10/2022 au 20/10/2023		
Nombre de patients – la fiche de demande d'accès a été complétée	Absence de déficit en G6PD 269 demandes reçues par le laboratoire, 227 ont été validées	Déficit en G6PD léger à modéré 9 demandes reçues par le laboratoire, 2 ont été validées
– la fiche d'initiation a été complétée	55/227 (24,2 %)	Aucun
– au moins une fiche de suivi a été complétée	Suivi à J7 : 30 (13,2 %) Suivi à J14 : 30 (13,2 %)	Non applicable
– la fiche d'arrêt a été complétée	3 (1,3 %)	Non applicable
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	14 jours (n = 262 ; calcul réalisé en tenant compte des données d'ATU de cohorte)	53 jours (n = 5 ; calcul réalisé en tenant compte des données d'ATU de cohorte)

Caractéristiques des patients et des prescripteurs (AAP)

Sur la période analysée, les caractéristiques des 227 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 a été de 35,0 ans (min-max : 15 - 79), 63,4 % étaient des hommes.

Il est à noter que *P. ovale* a été retrouvé pour 142 patients (62,6 %), et *P. vivax* pour 84 patients (37,0 %). Une co-infection a été retrouvée chez un patient. En termes de traitement schizonticide reçu préalablement, plus de la moitié des patients (59,1 %) ont été traités par EURARTESIM (pipéraquine/arténimol).

Un patient avait eu un antécédent familial ou personnel d'anémie hémolytique. Un patient avait eu un antécédent de maladie systémique associée à une augmentation du risque de granulocytopenie

(polyarthrite rhumatoïde ou lupus érythémateux disséminé). Trois patients avaient eu un antécédent de cardiopathie, ou de syndrome de QT long, ou d'hypokaliémie et/ou hypomagnésémie non corrigé. Parmi les 159 prescripteurs ayant participé à l'accès précoce, la majorité exerçait en Ile-de-France (n = 48 ; 30,2 %).

Conditions d'utilisation du médicament (ATU + AAP)

Des données de suivi ont été reçues pour 262 patients (période couverte : depuis le 2 juin 2020 ; G6PD normal), confirmant la prise de traitement chez ces derniers. La durée médiane de traitement a été de 14 jours pour 171 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 2 juin 2020 au 22 octobre 2023, chez les patients avec un G6PD normal :

- une fiche de suivi à J7 a été complétée pour 163 patients : 7 patients ont eu un examen clinique anormal (dont 3 avaient déjà eu un examen anormal à l'inclusion). Et 15 patients ont eu un bilan hématologique anormal (dont 5 avaient déjà eu un bilan anormal à l'inclusion) ;
- une fiche de suivi à J14 a été complétée pour 190 patients : 4 patients ont eu un examen clinique anormal (dont 3 avaient déjà eu un examen anormal à l'inclusion). Et 10 patients ont eu un bilan hématologique anormal (dont 5 avaient déjà eu un bilan anormal à l'inclusion).

Profil de tolérance

Au regard des données disponibles au niveau national (rapport de synthèse sur la période du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023), aucun signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence.

Au niveau international, le dernier rapport de sécurité (PBRER, *Periodic Benefit Risk Evaluation Report*) couvrant la période du 13 avril 2022 au 12 avril 2023, a rapporté un nouveau signal. Il s'agit d'un signal détecté le 13 décembre 2022 par SANOFI et de type « troubles neuropsychiatriques ». Après évaluation par les autorités (FDA), ce signal a été réfuté avec la conclusion suivante : « The cumulative weighted evidence is not sufficient to support a causal association between primaquine and neuropsychiatric disorders ».

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 6 avril 2023).

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.