



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**Examen - Inscription - PRIMAQUINE SANOFI 15 mg (prévention des rechutes)
(primaquine (diphosphate de)) (CT-20957)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer au dossier PRIMAQUINE. Je vous rappelle que je partirai à 14h55 et je passerai la main à Michel. Ce dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet avec Benoît comme rapporteur.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Madame Mallat, Madame Minard-Colin et Madame Pickaert ne peuvent pas assister à l'examen de ce dossier étant donné leurs liens.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez maintenant la demande d'inscription à l'hôpital de la spécialité PRIMAQUINE à base de phosphate de primaquine 15 milligrammes, comprimé pelliculé dans l'indication suivante : le traitement radical, à savoir la prévention de la rechute du paludisme à *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax* à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire chez les adultes et les enfants pesant 50 kilos ou plus.

La date d'AMM est le 27 mai 2024, et la PRIMAQUINE a été accessible en accès précoce pré-AMM depuis 2022. Avant cela, l'ANSM avait octroyé des ATU nominatives depuis 2009 et une ATU de cohorte en 2020 qui avait été renouvelée en 2021. Pour information, de juin 2020 au 31 octobre 2021, 257 patients ont bénéficié de ce traitement. Depuis l'accès précoce, 805 patients ont pu bénéficier de ce traitement selon ce dispositif.

Concernant la stratégie thérapeutique, Monsieur Milmis y reviendra plus en détail. Il faut savoir que le seul traitement recommandé par le Haut conseil de santé publique, l'OMS et la Société de pathologie infectieuse de la langue française pour l'éradication de ces formes en prévention des rechutes est la primaquine.

L'efficacité de cette spécialité est basée sur un usage bien établi depuis plusieurs dizaines d'années dans le monde. Cet usage est recommandé depuis plus de dix ans par l'OMS, le Haut conseil de santé publique en France et par le CDC aux États-Unis. Une recherche bibliographique a permis d'identifier une étude de phase III, l'étude DETECTIVE, dans laquelle la PRIMAQUINE avait été utilisée comme comparateur. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et le profil de tolérance d'un autre amino-8-quinoléine, qui se nomme la *tafénoquine*, disponible aux États-Unis, mais pas en France. Les conclusions de cette étude confortent l'efficacité de la PRIMAQUINE en démontrant notamment sa supériorité par rapport au placebo.

Concernant le profil de tolérance, il est bien connu, globalement favorable, avec une réserve relative à l'utilisation chez les sujets déficients en G6PD du fait d'un risque d'hémolyses graves et également chez la femme enceinte. Toutes ces contre-indications sont bien établies dans l'AMM.

Dans ce cadre, le laboratoire revendique un SMR important, un ASMR de niveau V, et il ne revendique pas d'ISP. Pour ce dossier, nous avons fait appel au docteur Pilmis qui va pouvoir nous apporter plus de détails.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. C'est à toi.

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT. - En introduction, concernant les infections à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* ciblées par la primaquine, il faut savoir qu'en 2022, il y a eu 249 millions de cas de paludisme, entraînant 608 000 morts, dont 2 % attribuables à des infections liées à *Plasmodium vivax*. *Plasmodium vivax* est la deuxième espèce de parasite responsable de paludisme humain derrière *Plasmodium falciparum*. Les zones de répartition mondiales sont situées en Amérique du Sud, en Afrique et en Asie du Sud-Est. *Plasmodium ovale* est une autre espèce de *Plasmodium* responsable de paludisme, mais beaucoup moins fréquente. Il est endémique principalement en Afrique de l'Ouest et dans certaines îles du Pacifique, comme les îles Salomon par exemple.

Comme tous les *Plasmodiums*, il y a une phase érythrocytaire qui entraîne la lyse des hématies et la symptomatologie fébrile. Pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, contrairement à *Plasmodium falciparum*, il y a un stade extra-érythrocytaire au niveau hépatique, appelé hypnozoïtes. Ce sont des formes latentes, dormantes de *Plasmodium* qui, du fait de leur réactivation, entraînent les récurrences de cette infection, pouvant survenir dans les semaines, les mois, voire les années suivant l'infection initiale.

Les récurrences sont importantes, car elles entraînent une morbidité particulière avec des fièvres répétées et des anémies. Elles favorisent la transmission du parasite, car les patients qui récidivent sont à nouveau parasitemiques et peuvent donc retransmettre le *Plasmodium* à une anophèle qui viendrait les piquer. Ces récurrences représentent parfois jusqu'à 80 % des épisodes cliniques d'infection.

La primaquine est un antipaludéen, c'est-à-dire une 8-aminoquinoléine qui a la particularité de cibler les hypnozoïtes et qui permet l'éradication des formes dormantes. Elle est toujours prescrite en association avec un traitement pour la phase érythrocytaire, après un traitement qui permet de guérir la maladie. La primaquine permet d'éviter les rechutes, c'est une prévention des récurrences et ça permet de réduire la transmission de la maladie.

Concernant l'efficacité, différentes études ont été réalisées. L'étude présentée, l'étude DETECTIVE, comparait *tafénoquine* versus primaquine versus placebo. De nombreuses autres études ont également montré l'efficacité de la primaquine comparativement à des patients chez qui elle ne pouvait pas être prescrite, notamment du fait de leur déficit en G6PD. Ces études retrouvent une réduction significative du taux de rechute de l'ordre de 70 %. Différentes études ont évalué également différentes durées de traitement et 14 jours s'est avéré plus efficace que 7 jours a été retenu comme étant la durée optimale de traitement par primaquine.

Pour les études de sécurité, il est connu qu'il y a un risque d'hémolyse en cas de déficit sévère en G6PD et qu'on peut prescrire la primaquine à posologie réduite en cas de déficit léger ou

modéré en G6PD. Toute prescription de primaquine nécessite préalablement la recherche de ce déficit en G6PD.

Dans les stratégies thérapeutiques actuelles, les recommandations de l'OMS et de l'Association de pathologies infectieuses de langue française recommandent un traitement en première intention du stade sanguin de l'infection par un traitement antiparasitaire classiquement à base d'artémisinine. Il y a une recommandation forte pour une prévention des rechutes des infections à *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*. Il est recommandé de traiter les enfants et les adultes atteints de cette infection avec une cure de primaquine de 14 jours, quel que soit le contexte de transmission.

Le seul comparateur efficace sur les hypnozoïtes est la tafénoquine, qui a l'avantage de se prescrire en dose unique comparativement à la primaquine, mais qui n'est pour le moment pas disponible en France. Actuellement, la seule molécule disponible pour traiter ces hypnozoïtes est la primaquine.

La plupart des études sont des études de cohorte, en dehors de l'étude DETECTIVE. Le comparateur a été une étude qui comparait primaquine, tafénoquine et placebo. Sinon, classiquement, ce sont des études qui comparent la primaquine à des patients n'ayant pas pu la recevoir du fait de contre-indication. Le critère de jugement classique est l'évaluation du taux de rechute, mais avec des *timepoints* variables en fonction des études. Les rechutes peuvent être évaluées à 90 jours, à six mois, à un an. Toutes les études, quel que soit le *timepoint* choisi, retrouvent moins de rechutes dans le bras primaquine que dans le bras sans traitement.

La tolérance est bonne en dehors de ce risque d'anémie sévère chez le patient présentant un déficit sévère en G6PD, le contre-indiquant à la prise de ce traitement. Actuellement, il n'y a pas d'alternative disponible pour le traitement, et pour prévenir les rechutes de ces infections à *Plasmodium*.

En conclusion, c'est le seul traitement actuellement disponible qui permet l'éradication des hypnozoïtes et qui permet de prévenir les rechutes et la transmission des infections à *Plasmodium vivax* ou *ovale*. C'est le traitement de prévention des rechutes dans les recommandations. La population cible, ce sont les adultes et les enfants pesant plus de 50 kilos en l'absence de déficit en G6PD et en l'absence de grossesse. La posologie recommandée est de deux comprimés, soit 30 milligrammes une fois par jour pendant 14 jours et en cas de déficit léger ou modéré en G6PD, le traitement est possible à posologie plus faible, 0,75 milligramme par kilo une fois par semaine sans dépasser une dose unitaire de 45 milligrammes. Les recommandations sont l'obligation de rechercher l'existence chez les patients d'un déficit sévère en G6PD avant la prescription afin d'identifier une éventuelle contre-indication ou une nécessité d'adaptation du schéma posologique et de durée de traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci à toi. D'emblée, j'ai une question en lien avec les derniers propos que tu as tenus. Dans cette sous-population des déficits en G6PD, l'efficacité a-t-elle été méthodologiquement bien comparée aux autres ? Peut-on extrapoler ?

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT.- L'appréciation des déficits légers à modérés a été évaluée. Des études ont montré que cette posologie, comparativement à d'autres, permettait d'obtenir des taux d'efficacité et de diminution des rechutes qui étaient comparables, de l'ordre de moins 70 %.

M. Le Pr COCHAT, Président.- De moins 70 % par rapport à ?

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT.- Par rapport à des patients qui ne recevaient pas de traitement parce qu'ils avaient des déficits sévères en G6PD.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Mais par rapport au traitement des patients normaux qui n'ont pas de déficit ?

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT.- Je n'ai pas trouvé d'études qui comparaient directement ces deux populations, mais le moins 70 % était également ce qui était retrouvé avec la population non déficitaire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'où ma question suivante : pourquoi ne s'adapte-t-on pas à la posologie qui est proposée dans le G6PD, léger ou modéré ?

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT.- Parce que cela fait des traitements plus longs. Cela fait des traitements de huit semaines, versus 14 jours.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, d'accord en termes de durée. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT.- En termes d'observance c'est mieux. Par contre, je n'ai pas souligné qu'il est recommandé, pour les patients avec un déficit léger ou modéré, qu'ils soient informés et proches d'un centre où on peut potentiellement réaliser des transfusions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ? La cheffe de projet n'a rien à rajouter non plus. Je propose donc qu'on passe au vote. La proposition du bureau, que je suis en train de rechercher, c'était un SMR important. C'est un produit qui est tout de même, certes historique, mais extrêmement efficace dans une situation où le besoin médical ne serait pas couvert sans cela. On discutait entre une ASMR III et II, et avec un ISP, parce qu'il y a tous les éléments des critères d'ISP. C'est un traitement qui est indispensable dans cette population.

On va voter. Prononcez-vous bien aussi sur l'ISP, SMR et ASMR.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Le laboratoire revendique une ASMR V, c'est ça ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Le bureau propose une ASMR de combien ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On hésitait entre III et II, figure-toi.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- L'expert, c'est III, je crois, dans son document.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'expert proposait une ASMR III dans son rapport, c'est ça ?

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT.- Exactement.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pardon, mais pour bien comprendre, dans la stratégie, il n'y a pas de comparateur ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, il n'y a pas de comparateur dans la stratégie thérapeutique. Les revendications du laboratoire sont un peu bizarres, car c'est le traitement de référence pour cette pathologie depuis des décennies. C'est un ancien médicament indispensable dans cette pathologie, avec un usage bien établi et conforté par les données cliniques, comme l'ont souligné les experts. Notamment, il y a cette étude de phase II versus ce nouveau comparateur qui n'a pas su démontrer sa supériorité par rapport à cette molécule. Cela conforte son caractère innovant, et le fait qu'elle soit l'option de référence recommandée au niveau international dans cette pathologie.

Cette revendication de V est peut-être liée au fait que c'est une ancienne molécule dont la mise à disposition est aujourd'hui portée plus par les autorités, notamment les recommandations internationales, mais aussi l'ANSM qui a poussé aussi pour la mise à disposition et le développement de cette molécule en AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il est vrai qu'habituellement, on ne suit pas les industriels dans l'autre sens, mais là, on n'est pas obligé de les suivre dans ce sens.

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, et il y a très peu de patients concernés. Comme l'expert l'a dit, ce n'est pas vraiment un développement rentable. Ce n'est pas en développement de toute façon, c'est une ancienne molécule, c'est un usage bien établi.

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT.- Ça représenterait entre 300 et 400 patients par an en France.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ça, oui.

M^{me} MASA, pour la HAS.- Il a été finalement obligé d'aller vers la commercialisation du fait qu'il en a bénéficié en sa faveur d'un dispositif d'accès précoce qui l'oblige à s'engager ensuite vers la commercialisation, mais ce n'était pas son intention première.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut y aller, Stéphanie.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Vous avez voté 21 voix pour un ISP, 21 voix pour un SMR important, 20 voix pour une ASMR III et 1 voix pour une ASMR II.

M. Le Pr COCHAT, Président.- ISP, important, III, merci.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du
laboratoire

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'exactitude du terme suivant :

appréciation6

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du
laboratoire