

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

primaquine phosphate

PRIMAQUINE SANOFI  
15 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024

- Paludisme
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 50 kg)
- Secteur : Hôpital

## Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « PRIMAQUINE SANOFI (primaquine phosphate) 15 mg est indiqué chez l'adulte et l'enfant pesant 50 kg ou plus dans le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire ».

Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique

La primaquine est le seul traitement de référence, recommandé par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)<sup>1</sup>, l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS)<sup>2</sup> et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) pour l'éradication des formes hypnozoïtes hépatiques de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, en prévention des rechutes.

La présentation en comprimés pelliculés de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) 15 mg est réservée aux patients de poids ≥ 50 kg.

En raison du risque d'anémie hémolytique chez les patients déficients en G6PD, l'utilisation de la PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) est contre-indiquée en cas de déficit sévère en G6PD. En cas de déficit en G6PD léger à modéré, PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) ne doit être administrée qu'avec un suivi rapproché et s'il existe une possibilité de transfusion rapide en cas d'anémie hémolytique aiguë, et selon une posologie adaptée sur 8 semaines.

La Commission rappelle qu'en raison des limites des tests du G6PD, les médecins doivent prendre en compte le risque résiduel d'hémolyse. Les moyens de prise en charge médicale et un suivi hématologique adaptés doivent être disponibles pour prendre en charge ce risque d'hémolyse.

<sup>1</sup> HCSP. Avis relatif aux modalités d'utilisation de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* en France. 18 mai 2018.

<sup>2</sup> WHO. Guidelines for Malaria. 16 octobre 2023

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>                  | <b>IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | <p><b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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 <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i>, selon les recommandations nationales (HCSP, SPILF) et internationale (OMS) en vigueur ;</li> <li>– des données récentes confortant son efficacité, en termes de réduction de la fréquence des rechutes à <i>P. vivax</i>, 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 ; IC95% = [0,18 ; 0,39] ;</li> <li>– de l'absence d'alternative thérapeutique disponible en France ;</li> <li>– du profil de tolérance connu et 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 &lt; 10%, notamment variant B méditerranéen). Par ailleurs son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte.</li> </ul> <p>La Commission considère que PRIMAQUINE SANOFI (primaquine phosphate) 15 mg apporte une amélioration du service médical rendu modérée (<b>ASMR III</b>) dans la stratégie thérapeutique.</p> |
| <b>Population cible</b>                             | La population cible est estimée à environ 400 patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Demande de données</b>                           | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Recommandations particulières</b>                | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

# Sommaire

---

|                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                                 | <b>4</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                                    | <b>5</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                            | 5         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                                       | 7         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                                   | 8         |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                                     | <b>8</b>  |
| 3.1 Données disponibles                                                            | 8         |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                                              | 9         |
| 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission        | 9         |
| 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité                                               | 10        |
| 3.3 Profil de tolérance                                                            | 10        |
| 3.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)                          | 10        |
| 3.3.2 Données issues du RCP                                                        | 10        |
| 3.4 Synthèse des données d'utilisation                                             | 11        |
| 3.4.1 Rappel des données d'utilisation lors du dernier renouvellement d'AP pré AMM | 11        |
| 3.4.2 Nouvelles données                                                            | 13        |
| 3.5 Modification du parcours de soins                                              | 13        |
| 3.6 Programme d'études                                                             | 13        |
| <b>4. Discussion</b>                                                               | <b>13</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                          | <b>14</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                            | 14        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu                  | 15        |
| 5.3 Service Médical Rendu                                                          | 15        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                                          | 16        |
| 5.5 Population cible                                                               | 16        |
| 5.6 Autres recommandations de la Commission                                        | 16        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2024

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation               | Inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indication concernée par l'évaluation      | <p><b>Indication de l'AMM :</b> « PRIMAQUINE SANOFI (primaquine phosphate) 15 mg est indiqué chez l'adulte et l'enfant pesant 50 kg ou plus dans le 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 (voir rubrique 4.2 du RCP).</p> <p>Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques en général, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances ».</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | <p>primaquine phosphate (P01BA03)</p> <p><b>PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 14 comprimés reconditionnés (CIP : 34009 302 932 2 5)</li> <li>– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimés avec kit de reconditionnement (CIP : 34009 551 013 6 9)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Liste concernée                            | Collectivités (article L.5123-2 du CSP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Laboratoire                                | SANOFI WINTHROP INDUSTRIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | <p>Date initiale (procédure nationale) : 27/05/2024</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Conditions et statuts                      | <p>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament à prescription hospitalière (PH)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Posologie dans l'indication évaluée        | <p><b>En l'absence de déficit en G6PD :</b></p> <p>Adultes et enfants pesant 50 kg ou plus : 2 comprimés (30 mg) une fois par jour pendant 14 jours.</p> <p>La posologie devant être adaptée au poids, l'utilisation de PRIMAQUINE SANOFI 15 mg comprimé pelliculé, est réservée aux patients pesant 50 kg et plus.</p> <p><b>En cas de déficit en G6PD léger à modéré :</b></p> <p>PRIMAQUINE SANOFI ne doit être administrée qu'avec un suivi rapproché et s'il existe une possibilité de transfusion rapide en cas d'anémie hémolytique aiguë (AHA) : la posologie est de 0,75 mg / kg une fois par semaine, pendant 8 semaines, sans dépasser une dose unitaire de 45 mg (voir rubrique 4.4 du RCP).</p> <p><b>En cas de déficit sévère en G6PD</b> (notamment variant B Méditerranéen) :</p> <p>La primaquine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 du RCP).</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p> |
| Classe pharmacothérapeutique               | Il s'agit d'un anti-protazoaire de la classe des amino-8-quinoléines.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Mécanisme d'action                         | La primaquine s'est montrée active contre les formes hépatiques dormantes (hypnozoïtes) de <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> , ainsi que sur les formes exo-érythrocytaires primaires (schizontes) et secondaires (schizogonies) de ces parasites.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <p>Chez l'homme, l'activité de la primaquine est probablement liée aux métabolites hydroxylés générés par le foie par les cytochromes CYP2D6, comme démontré dans des modèles de souris infectées par <i>P. Berghei</i>.</p> <p>De plus, la primaquine est active contre les formes exo-érythrocytaires primaires de <i>P. falciparum</i> et exerce un effet gamétocytocide sur les gamétocytes des plasmodies, en particulier contre les gamétocytes de <i>P. falciparum</i>.</p> |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>La primaquine a une AMM aux Etats-Unis, au Canada, au Japon et en Colombie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | <p>Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 16/02/2022 renouvelé le 15/03/2023 et le 15/05/2024<sup>3</sup>, dans l'indication suivante : « <b>Traitement radical (prévention de la rechute) du paludisme à <i>Plasmodium ovale</i> et <i>Plasmodium vivax</i>, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire</b> » qui est l'indication de l'AMM.</p>             |
| <b>Evaluation par la Commission</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 20 novembre 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 11 décembre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>                                                                                                                                                                         |

## 2. Environnement médical<sup>4</sup>

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie<sup>5</sup>

Le paludisme est une maladie grave qui fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS<sup>2</sup>.

Cinq espèces plasmodiales sont responsables du paludisme humain :

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

Les espèces *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* peuvent être à l'origine de formes résurgentes de la maladie. Les rechutes peuvent survenir jusqu'à 20 ans après la primo infection surtout pour *P. malariae*. Les moustiques femelles du genre *Anopheles* sont vecteurs de la transmission du paludisme. Après ingestion du parasite lors d'un repas sanguin sur un sujet humain infecté, le parasite subit un cycle dans l'anophèle qui, après quelques jours, devient capable d'infecter un autre humain lors d'un

<sup>3</sup> HAS. Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce sur PRIMAQUINE SANOFI 15 mg. 15/05/2024

<sup>4</sup> HAS. Autorisation d'accès précoce sur PRIMAQUINE SANOFI 15 mg. 16/02/2022

<sup>5</sup> Santé Publique France. Paludisme. Disponible sur : Paludisme – Santé publique France (santepubliquefrance.fr).

nouveau repas sanguin à l'occasion d'une pique. Par ailleurs, le paludisme peut être transmis exceptionnellement par voie materno-fœtale ou transfusionnelle, ainsi que par greffe ou partage de seringue.

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

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

La particularité de *P. vivax* et *P. ovale* est leur capacité à former des hypnozoïtes, formes dormantes du parasite, responsables de rechutes des mois voire des années après. Les antipaludéens classiques n'agissent que sur les parasites intra-érythrocytaires et n'empêchent pas la persistance des hypnozoïtes de *P. vivax* ou *P. ovale*. Le taux de rechute (réactivation des hypnozoïtes) varie selon les zones géographiques, et est estimé de 8 à 80 %. Les amino-8-quinoléines, dont la primaquine, agissent contre les formes parasitaires hépatiques, empêchant les rechutes causées par ces deux espèces plasmodiales. La primaquine peut être prescrite dès le premier épisode à la posologie de 30 mg/j chez l'adulte pendant 14 jours en complément d'un traitement par chloroquine. Ce médicament est contre-indiqué chez les sujets déficients en G6PD (risque d'hémolyse grave ; dosage préalable indispensable)<sup>6</sup>. La prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* représente donc un besoin majeur.

Après la piqûre infectante, le paludisme se déclare dans les 8 à 30 jours.

### **Le diagnostic de paludisme doit être évoqué devant toute fièvre survenant chez une personne de retour de zone d'endémie.**

Aucun symptôme n'est spécifique de la maladie, et est fonction du stade de gravité de la maladie :

- ➔ En cas d'accès palustre simple : fièvre, syndrome pseudo-grippal avec frissons, céphalées, myalgies et fatigue, mais aussi diarrhée, vomissements voire toux. La triade « thrombopénie — anémie — splénomégalie » est très évocatrice mais ne s'installe qu'après quelques jours d'évolution de la maladie ;
- ➔ En cas de complication, peuvent apparaître : une défaillance circulatoire, un œdème pulmonaire, une insuffisance rénale, une hypoglycémie, un ictère (coloration jaune de la peau et des muqueuses).

Le diagnostic de certitude du paludisme repose sur un examen microscopique parasitologique avec goutte épaisse et frottis mince. En urgence, il est possible d'utiliser des tests diagnostiques rapides immuno-chromatographiques qui doivent faire l'objet d'une confirmation parasitologique.

### **Épidémiologie**

Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme a été estimé à 247 millions en 2021 dans 85 pays d'endémie palustre, soit une hausse par rapport aux 227 millions de 2019 dans 87 pays d'endémie palustre. Le nombre de décès a baissé de façon régulière sur la période 2000-2021, passant de 896 000 en 2000 à 619 000 en 2021. La Guyane française est le seul département français où il existe une transmission active du paludisme. La maladie y circule sur un mode endémo-épidémique tout au long de l'année. La situation au sein du département est hétérogène.

En 2014, Mayotte a été déclarée par l'OMS en phase d'élimination du paludisme mais il existe depuis 2016 une recrudescence des cas autochtones.

A la Réunion, le paludisme autochtone a été éradiqué en 1979 mais des cas importés sont déclarés chaque année.

<sup>6</sup> CMIT. Paludisme. In E. PILLY: ALINEA Plus ; 2014 : 435-441



En métropole, l'incidence annuelle de cas autochtones de paludisme demeure extrêmement faible. Il s'agit surtout de cas de transmission materno-fœtale, de cas post-greffe ou parfois de cas de "paludisme d'aéroport". En revanche, la France est classée au premier rang des pays occidentaux en termes de paludisme d'importation. En 2019, un total de 2 895 cas de paludisme a été déclaré au Centre national de référence (CNR) du Paludisme. Quatre cas de paludisme autochtones ont été expertisés (1 post-greffe, 1 nosocomial probable et 2 aéroportuaires probables). Le nombre total de cas de paludisme d'importation a été estimé à environ 5 540 pour l'ensemble de la France métropolitaine, stable par rapport à 2018. Comme pour les dernières années, les pays à l'origine de la contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne (98,8 % des cas). Les cas surviennent principalement chez des sujets d'origine africaine (84,4 %), résidant en France ou arrivant d'Afrique, stable par rapport à 2018. L'espèce diagnostiquée est majoritairement *P. falciparum* (87,8 %), stable par rapport à 2018. Un accès palustre à *P. knowlesi* a été diagnostiqué en 2019, contracté aux Philippines (6 cas importés depuis 2010). Le nombre et la proportion des formes graves restent élevés, 396 (14,8 %) en augmentation par rapport à l'année 2018 (347 ; 12,9 %). Un total de 10 décès a été déclaré, soit une létalité de 0,35 % sur l'ensemble des cas et de 2,5 % sur les formes graves. Le traitement par artésunate intraveineux, recommandé par le Haut Conseil de la santé publique en 2013, est le traitement le plus prescrit pour les cas graves (81,6 % des cas) stable par rapport à 2018.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Les médicaments antipaludiques peuvent être utilisés en thérapeutique (lorsque le paludisme est avéré) ou en prophylaxie (prévention lors d'un voyage en zone endémique) mais la résistance aux médicaments antipaludiques est un problème récurrent. Les profils de résistance ne sont pas uniformes selon la zone géographique.

Toute suspicion de paludisme doit être traitée en urgence devant et avant la confirmation du diagnostic.

Le traitement des formes de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* en phase aiguë repose sur la chloroquine. Dans les zones géographiques chloroquinorésistantes, une thérapie combinée à base d'artémisinine est à envisager (arténimol-pipéraquine (EURARTESIM) ou artéméther-luméfantrine (RIAMET)). Ces traitements sont actifs sur les formes sanguines du parasite.

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

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

L'utilisation de la primaquine est contre-indiquée en cas de déficit sévère en G6PD.

Dans son rapport de 2018 sur le paludisme d'importation, le HCSP recommande qu'un test de dépistage quantitatif du G6PD soit systématiquement réalisé avant prescription de la primaquine, et qu'en l'absence de déficit, un traitement radical par primaquine soit instauré d'emblée pour un premier accès à *P. vivax* ou *P. ovale*.

En cas de déficit en G6PD léger à modéré, la primaquine ne doit être administrée qu'avec une posologie adaptée, avec un suivi rapproché et s'il existe une possibilité de transfusion rapide en cas d'anémie hémolytique aiguë.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation : aucun autre médicament ne dispose d'une AMM ou n'est recommandé en traitement radical (prévention des rechutes) des infections à *P. vivax* ou *P. ovale* à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire.

### → Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

La prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* représente un besoin majeur. La primaquine constitue depuis de nombreuses années le traitement de référence de la prévention des rechutes du paludisme à *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax*, et contribue de ce fait au besoin médical identifié.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données soumises lors de la demande d'AP :

- **Trois études cliniques évaluant l'efficacité et/ou la tolérance de la primaquine, déjà soumises dans le cadre de la demande d'AP et non détaillées compte tenu de l'objectif de l'étude ou de la faiblesse méthodologique de l'étude :**
  - **Taylor et al. 2019<sup>7</sup>** : Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles comparative de schéma posologique, visant à évaluer la non-infériorité de la primaquine administrée pendant 7 jours versus 14 jours semaines chez les patients atteints de paludisme à *Plasmodium vivax*. Une analyse de supériorité versus placebo a été réalisée à titre exploratoire. Cette étude est prise en compte dans la méta-analyse de Commons et al. 2024.
  - **Taylor et al. 2023<sup>8</sup>** : Étude observationnelle, multicentrique en groupes parallèles issue de l'étude Taylor et al. 2019 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à 12 mois de la primaquine à la dose de 0,75 mg/kg une fois par semaine pendant 8 semaines chez les patients atteints de paludisme à *Plasmodium vivax* avec un déficit en G6PD.
  - **Thriemer et al. 2020<sup>9</sup>** : Étude rétrospective de cohorte, monocentrique dont l'objectif était de comparer le risque de morbidité et de mortalité chez les patients atteints d'un paludisme à *Plasmodium vivax* traités avec ou sans primaquine.
- **Cinq méta-analyses comparant la primaquine versus l'absence de traitement par primaquine dans le cadre de la prévention des rechutes dans le paludisme, déjà soumises**

<sup>7</sup> Taylor WRJ, Thriemer K, von Seidlein L, et al. Short-course primaquine for the radical cure of *Plasmodium vivax* malaria: a multi-centre, randomised, placebo-controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394(10202):929-938.

<sup>8</sup> Taylor WRJ, Meagher N, Ley B, et al. Weekly primaquine for radical cure of patients with *Plasmodium vivax* malaria and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(9):e0011522.

<sup>9</sup> Thriemer K, Poespoprodjo JR, Kenangalem E, et al. The risk of adverse clinical outcomes following treatment of *Plasmodium vivax* malaria with and without primaquine in Papua, Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(11):e0008838.



**dans le cadre de la demande d'AP et non détaillées compte tenu de produit étudié ou de l'objectif de l'étude :**

- **Rajasekhar et al. 2024<sup>10</sup>** dont l'objectif était d'évaluer la tolérance hématologique de la primaquine chez les patients atteints de paludisme à *Plasmodium vivax* et présentant une activité G6PD  $\geq 30$  %.
- **Commons et al. 2024<sup>11</sup>** dont l'objectif était de comparer l'efficacité de différentes posologies de primaquine et de l'absence de traitement par primaquine sur le risque de rechute à *Plasmodium vivax*.
- **Verma et al. 2023<sup>12</sup>** dont l'objectif était d'évaluer différentes posologies de primaquine chez des patients atteints d'un paludisme à *Plasmodium vivax*.
- **Commons et al. 2019<sup>13</sup>** dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'artemether-lumefantrine (AL) et du dihydroartémisine-pipéraquine (DP) avec ou sans primaquine en termes de prévention de la rechute du paludisme à *Plasmodium vivax*. Étant donné que le produit étudié dans les études n'était pas la primaquine, cette méta-analyse n'est pas détaillée dans cet avis.
- **Mehdipour et al. 2023<sup>14</sup>** dont l'objectif était d'évaluer l'observance des patients traités par primaquine sur le risque de rechute du paludisme *Plasmodium vivax*.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

#### Avis de demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM - 16 février 2022<sup>15</sup>

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

En plus des données d'ATU, de nombreuses sources bibliographiques des vingt dernières années ont étudié l'efficacité de la primaquine, et plus particulièrement le schéma posologique optimal afin de

<sup>10</sup> Rajasekhar M, Simpson JA, Ley B, et al. Primaquine dose and the risk of haemolysis in patients with uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(2):184-195.

<sup>11</sup> Commons RJ, Rajasekhar M, Edler P, et al. Effect of primaquine dose on the risk of recurrence in patients with uncomplicated *Plasmodium vivax*: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(2):172-183.

<sup>12</sup> Verma R, Commons RJ, Gupta A, et al. Safety and efficacy of primaquine in patients with *Plasmodium vivax* malaria from South Asia: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2023;8(12):e012675.

<sup>13</sup> Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, et al. The haematological consequences of *Plasmodium vivax* malaria after chloroquine treatment with and without primaquine: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Med.* 2019;17(1):151.

<sup>14</sup> Mehdipour P, Rajasekhar M, Dini S, et al. Effect of adherence to primaquine on the risk of *Plasmodium vivax* recurrence: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient data meta-analysis. *Malar J.* 2023;22(1):306. Published 2023 Oct 10.

<sup>15</sup> HAS. Avis sur la demande d'autorisation d'accès précoce pré AMM de PRIMAQUINE SANOFI 15 mg (primaquine phosphate). 16/02/2022

garantir l'absence de rechutes à plus ou moins long terme<sup>16,17</sup>. Les posologies préconisées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont en adéquation avec les données recueillies.

Une recherche bibliographique a permis d'identifier une étude de phase III (DETECTIVE) dans laquelle la primaquine a été utilisée comme comparateur. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et le profil de sécurité d'un autre antipaludéen autorisé aux Etats-Unis mais non disponible à ce jour en France, la tafénoquine dans la prévention des rechutes à *P. vivax*. Les conclusions de cette étude sont présentées ci-dessous à titre indicatif, elles confortent l'efficacité de la primaquine en démontrant sa supériorité par rapport au placebo.

Tableau 1 : Etude DETECTIVE (tafénoquine versus placebo versus primaquine)

|                                                | Groupe tafénoquine<br>N = 260<br>300 mg, dose unique | Groupe placebo<br>N = 133 | Groupe primaquine<br>N = 129<br>15 mg/jour pendant 14 jours |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|
| % de patients sans récurrence à 6 mois [IC95%] | 62,4 [54,9 ; 69,0]                                   | 27,7 [19,6 ; 36,6]        | 69,6 [60,2 ; 77,1]                                          |
| HR du risque de récurrence [IC95%]             | 0,30 [0,22 ; 0,40]                                   |                           | 0,26 [0,18 ; 0,39]                                          |

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique depuis le dernier renouvellement d'accès précoce en mai 2024 n'est détaillée dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Un plan de gestion des risques (PGR) national pour PRIMAQUINE SANOFI 15 mg v1.1 du 21 décembre 2023.

Tableau : Risques importants identifiés, risques importants potentiels et informations manquantes pour PRIMAQUINE SANOFI (primaquine phosphate) - PGR

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| Risques importants identifiés | Aucun  |
| Risques importants potentiels | Aucun  |
| Informations manquantes       | Aucune |

3.3.2 Données issues du RCP

« La classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100), rare (≥ 1/10 000 et <1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<sup>16</sup> Galappaththy G. et al. La primaquine pour la prévention de rechutes chez les patients atteints de paludisme à Plasmodium vivax traités à la chloroquine. Cochrane Database of Systematic Reviews. 26 octobre 2013

<sup>17</sup> John GK et al. Primaquine radical cure of Plasmodium vivax : a critical review of the literature. Malaria Journal. 17 août 2012.

| Système classe-organe                               | Fréquence*   | Effets indésirables                                           |
|-----------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Rare         | Anémie hémolytique et hémoglobine diminuée, méthémoglobinémie |
| Affections du système nerveux                       | Peu fréquent | Sensations vertigineuses                                      |
| Affections cardiaques                               | Peu fréquent | Allongement de l'intervalle QT                                |
|                                                     | Indéterminée | Arythmies cardiaques                                          |
| Affections gastro-intestinales                      | Peu fréquent | Nausées, vomissements, douleurs abdominales                   |
|                                                     | Rare         | Douleurs épigastriques                                        |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané       | Peu fréquent | Prurit                                                        |
|                                                     | Rare         | Rash                                                          |

\* Les fréquences ont été estimées sur un pool d'études incluant 4132 patients sans déficit en G6PD.

Description de certains effets indésirables :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Chez les patients présentant un déficit en G6PD, une anémie hémolytique survient très fréquemment et peut être grave ou fatale chez les patients présentant un déficit sévère en G6PD (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

Les taux de méthémoglobinémie sont généralement <10%, mais la méthémoglobinémie peut être sévère chez les personnes déficientes en NADH méthémoglobine réductase ou chez les patients présentant d'autres facteurs de risque (voir rubriques 4.4 et 4.9 du RCP).

Des leucopénies ont été observées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux (voir rubrique 4.4 du RCP).

Affections gastro-intestinales :

L'administration du médicament avec des aliments permet souvent d'atténuer ces symptômes (voir rubrique 4.2 du RCP).

### Population pédiatrique

**Le profil de sécurité chez les enfants de plus de 5 ans est similaire à celui des adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée de troubles gastro-intestinaux ».**

## 3.4 Synthèse des données d'utilisation

### 3.4.1 Rappel des données d'utilisation lors du dernier renouvellement d'AP pré AMM<sup>18</sup>

Selon les données recueillies sur la période allant du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023 (période de l'accès précoce) :

<sup>18</sup> HAS. Avis sur le renouvellement d'autorisation d'accès précoce pré AMM de PRIMAQUINE SANOFI 15 mg (primaquine phosphate). 15/05/2024

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                         |                                                                                   |                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre de patients</b>                                  | Absence de déficit en G6PD                                                        | Déficit en G6PD léger à modéré                                                  |
| – la fiche de demande d'accès a été complétée              | 269 demandes reçues par le laboratoire, 227 ont été validées                      | 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 %)<br>Suivi à J14 : 30 (13,2 %)                             | Non applicable                                                                  |
| – la fiche d'arrêt a été complétée                         | 3 (1,3 %)                                                                         | Non applicable                                                                  |
| <b>Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement</b> | 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 (pipéraquline/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 corrigée.

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 ».

### 3.4.2 Nouvelles données

Depuis l'initiation de cet accès précoce, 805 patients ont pu bénéficier du médicament. Les données relatives à ces patients sont recueillies dans des rapports périodiques. Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle donnée relative au PUT-RD depuis l'avis du 23/05/2024.

## 3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

## 3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune étude n'est en cours.

# 4. Discussion

L'évaluation de la spécialité PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) 15 mg dans le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire, est basée sur un usage médical bien établi et des données issues de publications d'études réalisées avec différents schémas posologiques de la primaquine ou d'un faible niveau de preuve. La primaquine dans cette indication est recommandée selon les recommandations nationales (HCSP, SPILF) et internationale (OMS) en vigueur.

Ces données ont été confortées, 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. La proportion de patients sans récurrence a été de 69,6 % avec la primaquine, plus élevée qu'avec le placebo (27,7 %) ; le HR du risque de récurrence versus placebo a été de 0,26 ; IC95% = [0,18 ; 0,39].

Par ailleurs, le profil de tolérance a été 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). Son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par :

- L'absence de donnée d'efficacité selon le schéma posologique de l'AMM ou d'un bon niveau de preuve, mais soutenue par un usage médical bien établi depuis plusieurs dizaines d'années dans le monde ;
- Les précautions en cas de déficit en G6PD avec une posologie adaptée et les contre-indications en cas de déficit sévère en G6PD et chez la femme enceinte, encadrés dans l'AMM.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées malgré l'ancienneté du produit, et sur la base de l'expérience de son utilisation, la primaquine est indispensable et constitue depuis de nombreuses années le traitement de référence de la prévention des rechutes du paludisme à *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax*. Il est attendu un impact supplémentaire de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) 15 mg sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La primaquine est le seul traitement de référence, recommandé par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)<sup>19</sup>, l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS)<sup>20</sup> et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) pour l'éradication des formes hypnozoïtes hépatiques de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, en prévention des rechutes.

La présentation en comprimés pelliculés de PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) 15 mg est réservée aux patients de poids  $\geq 50$  kg.

En raison du risque d'anémie hémolytique chez les patients déficients en G6PD, l'utilisation de la PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) est contre-indiquée en cas de déficit sévère en G6PD. En cas de déficit en G6PD léger à modéré, PRIMAQUINE SANOFI (phosphate de primaquine) ne doit être administrée qu'avec un suivi rapproché et s'il existe une possibilité de transfusion rapide en cas d'anémie hémolytique aiguë, et selon une posologie adaptée sur 8 semaines.

La Commission rappelle qu'en raison des limites des tests du G6PD, les médecins doivent prendre en compte le risque résiduel d'hémolyse. Les moyens de prise en charge médicale et un suivi hématologique adaptés doivent être disponibles pour prendre en charge ce risque d'hémolyse.

Selon le RCP, un test de dépistage quantitatif du déficit en G6PD doit être réalisé avant l'administration de la primaquine. Avant de commencer le traitement, il est conseillé de vérifier si le patient présente des signes cliniques d'anémie sévère ou le taux d'hémoglobine si possible. En cas d'anémie sévère, il est recommandé de différer de 3 à 4 semaines le test de dépistage du déficit en G6PD et donc l'instauration du traitement par la primaquine.

Il est à noter qu'une présentation de primaquine 7,5 mg en comprimés est disponible via le dispositif d'ATU nominative désormais accès compassionnel depuis plusieurs années.

<sup>19</sup> HCSP. Avis relatif aux modalités d'utilisation de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* en France. 18 mai 2018.

<sup>20</sup> WHO. Guidelines for Malaria. 16 octobre 2023



## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.**

## 5.3 Service Médical Rendu

- Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque *Plasmodium falciparum* en est la cause. De plus, les résistances de cette espèce à certains antipaludiques sont fréquentes. Bien que considéré comme moins létal que *P. falciparum*, le risque de rechute dû aux hypnozoïtes hépatiques de *P. vivax* et *P. ovale* constitue un défi spécifique : les rechutes peuvent survenir jusqu'à un an ou plus après l'infection initiale, compliquant la gestion clinique et la prévention.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive pour l'élimination des hypnozoïtes hépatiques de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, qui sont responsables des rechutes.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important, sous réserve du respect des mises en gardes et précautions particulières d'emploi, des contre-indications en cas de déficit en G6PD.
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, mais généralement moins sévère que les accès à *P. falciparum*, et de la fréquence élevée des nouveaux épisodes malgré un traitement schizonticide érythrocytaire bien conduit,
- du besoin médical non couvert pour lequel la primaquine représente la seule option thérapeutique pour l'éradication des formes hypnozoïtes, en prévention des rechutes,
- de la réponse au besoin identifié du fait que la primaquine est indispensable dans cette indication et compte tenu d'un impact attendu sur la morbi-mortalité et la qualité de vie et sur le parcours de soins et de vie,

PRIMAQUINE SANOFI (primaquine phosphate) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRIMAQUINE SANOFI (primaquine phosphate) 15 mg est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PRIMAQUINE SANOFI (primaquine phosphate) 15 mg sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- 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 (HCSP, SPILF) et internationale (OMS) 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 ; IC95% = [0,18 ; 0,39] ;
- de l'absence d'alternative thérapeutique disponible en France ;
- du profil de tolérance connu et 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 (cf. RCP « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») ;

la Commission considère que PRIMAQUINE SANOFI (primaquine phosphate) 15 mg apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.

## 5.5 Population cible

La population cible de PRIMAQUINE SANOFI (primaquine phosphate) 15 mg est l'ensemble des patients adultes et enfants pesant 50 kg ou plus, nécessitant un traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire.

*Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* sont responsables de respectivement 1,8% et 5,2% des cas de paludisme en Europe.

En 2021, il était estimé à 4 995, le nombre de cas de paludisme en France<sup>21</sup>.

Ainsi, le nombre estimé de patients susceptibles d'avoir recours à la primaquine d'après ce calcul serait de 350 patients.

La population cible est estimée à environ 400 patients.

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>21</sup> Haut conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires aux voyageurs. Mai 2023