
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé]

Rapport n° 1 – Période du 22 février 2022 au 21 octobre 2022

1- Introduction

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

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

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

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Patients avec un G6PD normal

Suivi des patients

Sur la période considérée (du 22 février 2022 au 21 octobre 2022), 137 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 105 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du protocole d'utilisation Thérapeutique (PUT). Des informations de suivi ont été reçues pour 29 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

Depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020), 497 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 434 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Des informations de suivi ont été reçues pour 182 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

La durée médiane de suivi était de 21 jours pour 145 d'entre eux (information non connue pour les autres).

Caractéristiques générales des patients

Variables		AP (Période 1) (22fev2022-21oct2022) (N=105)	Total (02juin2020- 21oct2022) (N=434)
Age (années)	N	104	433
	Moyenne ± ET	37.2 ± 16.2	36.5 ± 15.2
	Médiane	32.5	32.0
	Min. ; Max.	12 ; 73	10 ; 74
	Manquant	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Poids (kg)	N	105	434
	Moyenne ± ET	76.20 ± 16.55	75.58 ± 15.80
	Médiane	73.00	74.70
	Min. ; Max.	50 ; 122	50 ; 170
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sexe	Homme	69 (64.5%)	293 (66.6%)
	Femme	36 (33.6%)	141 (32.0%)

Caractéristiques de la maladie

Variables		AP (Période 1) (22fev2022-21oct2022) (N=105)	Total (02juin2020- 21oct2022) (N=434)
Paludisme	<i>Plasmodium Vivax</i>	34 (31.8%)	186 (42.3%)
	<i>Plasmodium Ovale</i>	70 (65.4%)	244 (55.5%)
	<i>Plasmodium Vivax + Ovale</i>	1 (0.9%)	4 (0.9%)
Zone de contamination du dernier accès palustre	CAMEROUN	20 (18.7%)	74 (16.8%)
	CÔTE D'IVOIRE	17 (15.9%)	64 (14.5%)
	GUYANE FRANCAISE	3 (2.8%)	87 (19.8%)
	MALI	12 (11.2%)	32 (7.3%)
	GUINEE	11 (10.3%)	30 (6.8%)
	DJIBOUTI	4 (3.7%)	23 (5.2%)
	CONGO	9 (8.4%)	22 (5.0%)
	TCHAD	5 (4.7%)	16 (3.6%)
	CENTRAFRIQUE	1 (0.9%)	13 (3.0%)
	GABON	0 (0.0%)	8 (1.8%)
	NIGER	2 (1.9%)	8 (1.8%)
	BENIN	2 (1.9%)	8 (1.8%)
	AFRIQUE – Pays non défini	1 (0.9%)	5 (1.1%)
	INDE	1 (0.9%)	4 (0.9%)
	AFGHANISTAN	0 (0.0%)	4 (0.9%)
SOUDAN DU SUD	2 (1.9%)	4 (0.9%)	
BURKINA FASO	2 (1.9%)	4 (0.9%)	

Variables		AP (Période 1) (22fev2022-21oct2022) (N=105)	Total (02juin2020-21oct2022) (N=434)
	NIGER	3 (2.8%)	4 (0.9%)
	SENEGAL	1 (0.9%)	3 (0.7%)
	INDONESIE	1 (0.9%)	2 (0.5%)
	SIERRA LEONE	1 (0.9%)	2 (0.5%)
	OUGANDA	2 (1.9%)	2 (0.5%)
	PAKISTAN	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	MEXIQUE	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	TANZANIE	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ETHIOPIE	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	COSTA RICA	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	KENYA	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	FRANCE	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	MADAGASCAR	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	COLOMBIE	1 (0.9%)	1 (0.2%)
	GHANA	1 (0.9%)	1 (0.2%)
	PANAMA	1 (0.9%)	1 (0.2%)
	ANTILLES FRANCAISES	1 (0.9%)	1 (0.2%)
	Manquante	1 (0.9%)	3 (0.7%)
Région de contamination (dernier accès palustre)	Afrique subsaharienne	96 (89.7%)	327 (74.3%)
	Amérique latine & Caraïbes	6 (5.6%)	92 (20.9%)
	Asie (hors Proche-Orient)	2 (1.9%)	11 (2.5%)
	Europe de l'Ouest	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Manquant	1 (0.9%)	3 (0.7%)

Variables		AP (Période 1) (22fev2022-21oct2022) (N=105)	Total (02juin2020-21oct2022) (N=434)
Traitement schizonticide du dernier accès palustre	pipéraquline / arténimol (EURARTESIM)	54 (54.5%)	164 (38.8%)
	Chloroquine (NIVAQUINE)	19 (19.2%)	148 (35.0%)
	artémether / luméfantrine (RIAMET/COARTEM)	16 (16.2%)	57 (13.5%)
	atovaquone / proguanil (MALARONE)	4 (4.0%)	21 (5.0%)
	Artésunate	2 (2.0%)	7 (1.7%)
	artésunate + pipéraquline / arténimol	0	2 (0.5%)
	quinine	0	3 (0.7%)
	Méfloquine (LARIAM)	0	3 (0.7%)
	quinine + artémether / luméfantrine	0	1 (0.2%)
	Quinimax + artémether / luméfantrine	0	1 (0.2%)
	quinine + clindamycine	0	1 (0.2%)
	QUINIMAX	1 (1.0%)	2 (0.5%)
	Undefined treatment*	3 (3.0%)	13 (3.1%)
	Manquant	6	11

Variables		AP (Période 1) (22fev2022- 21oct2022) (N=105)	Total (02juin2020- 21oct2022) (N=434)
Administration de Primaquine Non		320 (96.1%)	419 (95.2%)
au cours de l'année	Oui	7 (2.1%)	12 (2.7%)
Précédente	Manquant	2 (0.6%)	3 (0.7%)

Antécédents médicaux

Variables		AP (Période 1) (22fev2022-21oct2022) (N=105)	Total (02juin2020- 21oct2022) (N=434)
Au moins une pathologie antérieure	Non	102 (95.3%)	422 (95.9%)
	Oui	3 (2.8%)	12 (2.7%)
Antécédents familiaux ou personnels d' anémie hémolytique, de méthémoglobinémie, leucopénie ou un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase	Non	105 (98.1%)	429 (97.5%)
	Oui	0 (0.0%)	5 (1.1%)
Maladie systémique associée à une augmentation du risque de granulocytopenie, comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé	Non	105 (98.1%)	432 (98.2%)
	Oui	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Cardiopathie, un syndrome de QT long, antécédents d' arythmies ventriculaires, hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie non corrigées ou bradycardie (< 50 bpm)	Non	102 (95.3%)	429 (97.5%)
	Oui	3 (2.8%)	5 (1.1%)

Patients avec un déficit en G6PD léger à modéré

Suivi des patients

Sur la période considérée (du 22 février 2022 au 21 octobre 2022), 2 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 2 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Des informations de suivi ont été reçues pour un des 2 patients, confirmant la prise de traitement chez ce dernier.

Depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020), 9 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 6 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Des informations de suivi ont été reçues pour 5 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

La durée médiane de suivi était de 54 jours pour 2 d'entre eux (information non connue pour les autres).

Les 2 patients inclus sur la période étaient :

- Un patient âgé de 30 ans et pesant 80 kg qui avait un antécédent d'infection à *Plasmodium ovale* avec une zone de contamination du dernier accès palustre au Sénégal. Le traitement schizonticide reçu était l'association pipéraquine/arténimol.

- Une patiente âgée de 28 ans et pesant 98 kg, qui avait un antécédent d'infection à *Plasmodium ovale* avec une zone de contamination du dernier accès palustre au Gabon. Le traitement schizonticide reçu était la chloroquine.

Ces patients n'avaient pas été précédemment traités par Primaquine Sanofi 15 mg. Aucun antécédent médical n'était rapporté. Ils recevaient des traitements concomitants.

Les précédents patients inclus étaient :

- Une patiente âgée de 64 ans et pesant 90 kg, qui avait un antécédent d'infection à *Plasmodium ovale* avec une zone de contamination du dernier accès palustre au Cameroun. Le traitement schizonticide reçu était l'association pipéraquline / arténimol. Elle présentait un antécédent familial ou personnel d'anémie hémolytique, de méthémoglobinémie, leucopénie ou un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase.
- Une patiente âgée de 43 ans et pesant 68 kg, qui avait un antécédent d'infection à *Plasmodium ovale* avec une zone de contamination du dernier accès palustre au Cameroun. Le traitement schizonticide reçu était l'association artéméther / luméfantrine.
- Une patiente âgée de 60 ans et pesant 75 kg, qui avait un antécédent d'infection à *Plasmodium ovale* avec une zone de contamination du dernier accès palustre au Cameroun. Le traitement schizonticide reçu était l'association dihydroartémisinine / pipéraquline.
- Un patient âgé de 46 ans et pesant 95 kg qui avait un antécédent d'infection à *Plasmodium ovale* avec une zone de contamination du dernier accès palustre au Sénégal. Le traitement schizonticide reçu était l'association pipéraquline / arténimol.

Ces patients n'avaient pas été précédemment traités par Primaquine Sanofi 15 mg. Ils recevaient des traitements concomitants.

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période considérée, 62 centres avec 92 médecins ont participé. La région la plus représentée en nombre de médecins participants était l'Île-de-France (28 médecins, 30,4 %) suivie par la Provence-Alpes-Côte d'Azur (11 médecins, 12,0 %). Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus étaient les mêmes : Île-de-France (31 patients ; 29,0 %) et Provence-Alpes-Côte d'Azur (13 patients ; 12,1 %).

Depuis le début de l'ATUc, 148 centres avec 282 médecins ont participé. La région la plus représentée en nombre de médecins participants était l'Île-de-France (75 médecins, 26,6 %) suivie par l'Auvergne-Rhône-Alpes (28 médecins, 9,9 %). Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus étaient l'Île-de-France (96 patients ; 21,8 %) et la Guyane (80 patients ; 18,2 %).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Patients avec un G6PD normal

Des données de suivi ont été reçues pour 182 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers. La durée médiane de traitement était de 14 jours pour 129 d'entre eux (information non connue pour les autres).

Variables		AP (Période 1) (22fev2022-21oct2022) (N=29)	Total (02juin2020- 21oct2022) (N=182)
Arrêt de traitement au cours du suivi	Non	25 (83.3%)	161 (86.1%)
	Oui	4 (13.3%)	21* (11.2%)
Raison de fin de traitement	Autre	1 (3.3%)	3** (1.6%)
	Effet indésirable	1 (3.3%)	1 (0.5%)
	Perdu de vue	2 (6.7%)	16 (8.5%)
	Traitement jamais pris	0 (0.0%)	1*** (1.1%)

*4 fiches de fin de traitement ont été complétées par erreur

**1 patient sans information sur l'arrêt de traitement – 2 patients avec un arrêt de traitement programmé

***Pour un patient, la raison d'arrêt était "traitement jamais pris" qui correspond à une patiente ayant arrêté le traitement après 7 jours car elle se sentait guérie

Patients avec un déficit en G6PD léger à modéré

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

Aucun arrêt de traitement n'a été rapporté chez ces patients.

c. Données d'efficacité

Patients avec un G6PD normal

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

Pour les 120 patients pour lesquels une fiche de suivi à J7 a été complétée, 3 patients avaient un examen clinique anormal (dont 2 avaient déjà un examen anormal à l'inclusion). Et 7 patients avaient un bilan hématologique anormal (dont 3 avaient déjà un bilan anormal à l'inclusion).

Pour les 139 patients pour lesquels une fiche de suivi à J14 a été complétée, 3 patients avaient un examen clinique anormal (dont 2 avaient déjà un examen anormal à l'inclusion). Et 6 patients avaient un bilan hématologique anormal (dont 3 avaient déjà un bilan anormal à l'inclusion). Ces résultats anormaux n'ont pas fait l'objet de déclaration d'effets indésirables de la part des médecins.

Patients avec un déficit en G6PD léger à modéré

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

d. Données de qualité de vie

Non applicable

e. Données nationales de pharmacovigilance

e.1. Sur la période

Sur la période considérée, du 22 février au 21 octobre 2022, 2 cas de pharmacovigilance reliés au traitement ont été rapportés :

- un cas grave (non fatal) rapportant un échec de traitement pour éradiquer le Plasmodium ovale au cours d'un premier traitement par Primaquine et une récurrence de l'infection chez un homme de 29 ans. Une guérison a ensuite été rapportée.
- et un cas non grave rapportant des troubles gastrointestinaux (diarrhée, reflux gastroœsophagien, nausée, douleur abdominale) et céphalées chez une femme de 33 ans. Le traitement a été modifié avec une prise sur 21 jours et non 14 jours. Les événements se sont résolus.

Ces 2 cas rapportaient 7 effets indésirables (EI) dont 5 inattendus.

SOC MedDRA PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Infections et infestations						
Infection à Plasmodium ovale		1				1
Affections du système nerveux						
Céphalées				1		1
Affections gastrointestinales						
Diarrhée				1		1
Douleur abdominale			1		1	
Nausée			1		1	
Reflux gastroœsophagien				1		1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Inefficacité médicamenteuse				1		1
TOTAL		1	2	4	2	5

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

Une femme de 33 ans a présenté des troubles gastrointestinaux (diarrhée, douleur abdominale, nausée, reflux gastroœsophagien) et céphalées ayant conduit à une modification de dose : prise du traitement sur 21 jours et non 14 jours.

Situations spéciales

Deux cas d'utilisation non conforme au PUT-RD sans effet indésirable ont été rapportés : initiation du traitement chez un patient avant son inclusion dans l'AP et une prescription de Primaquine matin et soir pendant 14 jours au lieu de 30 mg une fois par jour.

A noter que 3 autres cas d'initiation du traitement avant inclusion dans l'AP ont été rapportés (cas enregistrés en non-cas).

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence pendant la période.

e.2. En cumulé (ATUc / AP)

Depuis le 2 juin 2020, 5 cas de pharmacovigilance reliés au traitement ont été rapportés : 2 cas grave (aucun fatal) et 3 cas non graves.

Ces 5 cas rapportaient 10 EI dont 7 inattendus.

SOC MedDRA PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Infections et infestations						
Infection à Plasmodium ovale		1				1
Affections cardiaques						
Tachycardie				1		1
Affections du système nerveux						
Céphalées				1		1
Affections gastrointestinales						
Diarrhée				1		1
Distension abdominale				1		1
Douleur abdominale			1		1	
Nausée			1		1	
Reflux gastroœsophagien				1		1
Vomissements	1				1	

SOC MedDRA PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Inefficacité médicamenteuse				1		1
TOTAL	1	1	2	6	3	7

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

Un cas de modification de dose a été rapporté (ci-dessus).

Situations spéciales

Huit cas d'utilisation non conforme au PUT-RD sans effet indésirable ont été rapportés :

- non prise de contraception efficace à l'instauration du traitement chez 3 patients de sexe masculin
- initiation du traitement chez 4 patients avant leurs inclusions dans l'ATUc/AP
- prescription de Primaquine matin et soir pendant 14 jours au lieu de 30 mg une fois par jour chez un patient

A noter que 3 autres cas d'initiation du traitement avant inclusion dans l'AP ont été rapportés (cas enregistrés en non-cas).

3- Conclusion

Ce résumé couvre la 1^{ère} période de l'AP allant du 22 février au 21 octobre 2022 ainsi que les données cumulées depuis le début de l'ATU de cohorte, le 2 juin 2020.

Au cours de la période, 107 patients ont été inclus dans l'AP et l'administration du traitement a été confirmée pour 31 d'entre eux.

Concernant la sécurité, un cas grave relié (infection Plasmodium ovale) et un cas non grave relié (diarrhée, reflux gastroœsophagien, nausée, douleur abdominale et céphalées) ont été rapportés.

Au total (AP et ATUc), 440 patients ont été inclus et l'administration du traitement a été confirmée pour 187 d'entre eux.

Concernant la sécurité, 2 cas graves reliés (infection Plasmodium ovale – vomissements) et 3 cas non graves reliés (tachycardie – ballonnements - diarrhée, reflux gastroœsophagien, nausée, douleur abdominale et céphalées) ont été rapportés.

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

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence. Le rapport bénéfice/risque de Primaquine reste inchangé.