

N/Réf. : NL45305 / 6 688 420 8

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT  
PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé  
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 3 novembre 2021

Nom du demandeur : SANOFI-AVENTIS FRANCE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé

DCI/nom de code : Primaquine

Indication thérapeutique revendiquée : PRIMAQUINE SANOFI est indiqué dans le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire.

**Avis de l'ANSM :**

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé » dans l'indication thérapeutique :**

**« Traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire. »**

**La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.**

Date : 21/01/2022

Signature : Dr Caroline SEMAILLE  
Directrice générale adjointe chargée des opérations

**Annexes :**

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

## Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :  
Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) octroyée en février 2020 et toujours en cours. De plus, une demande d'AMM nationale a été déposée auprès de l'ANSM incluant l'ensemble des données requises en termes de qualité pharmaceutique et de toxicologie/préclinique. Des questions ont été soulevées lors de l'évaluation de ces données mais sans remettre en cause le rapport bénéfice/risque considéré comme positif dans le cadre de l'ATUc précitée ni dans celle de l'accès précoce.  
Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, les données pharmaceutiques et toxicologiques/précliniques sont estimées suffisantes pour garantir la qualité du médicament et la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.
- Au plan clinique :

### 1. Données d'efficacité

Les données d'efficacité sont issues de publications d'études réalisées essentiellement sur les continents américain (Etats-Unis et Amérique latine), asiatique et quelques études en Europe (paludisme d'importation notamment au Royaume-Uni) au cours des soixante dernières années avec différents schémas posologiques de primaquine. Le dossier est entièrement bibliographique, la demande étant basée sur l'usage bien établi de ce médicament dont l'utilisation est recommandée depuis plus de 10 ans par l'OMS, par le Haut Conseil de Santé Publique en France dans le traitement radical du paludisme à *P. vivax et ovale* depuis octobre 2008 et revu en 2018 et par le CDC aux Etats-Unis (guidelines 2013).

#### 1. Efficacité du schéma standard chloroquine/primaquine 15-30mg/jour pendant 14 jours

Une revue de la littérature en 2007 actualisée en 2013 (Galappathy et al. 2007, Cochrane 2013) a montré que la primaquine administrée sur une durée de 14 jours consécutive à 3 jours de chloroquine est plus efficace en terme de taux de rechute que lorsqu'elle est administrée sur des durées plus courtes (de 3 à 7 jours selon les études). Certaines de ces études ont inclus des enfants d'âge compris entre 3 et 18 ans. Galappathy et al. ont analysé un total de 15 études (soit 4377 participants au total) comparant différents schémas chloroquine/primaquine au schéma standard sur 14 jours et à la chloroquine seule ou associée à un placebo.

A noter que l'hétérogénéité : la plupart de ces études sont réalisées en ouvert, randomisées avec ou sans groupe placebo. Il semble qu'aucune étude n'ait été réalisée en double-aveugle d'après les informations fournies.

#### Comparaison des différents schémas de primaquine aux schémas sans primaquine

Comparé à la chloroquine seule ou associée au placebo, le pourcentage de patients rechuteurs était similaire dans le groupe de patients recevant chloroquine/primaquine sur 5 jours (RR=0,98 avec 95% CI : 0,73-1,30, 4 études, 2213 participants, 6-15 mois de suivi), mais inférieur dans les groupes traités avec chloroquine/primaquine sur 14 jours (RR=0,6, 95% CI : 0,48-0,75, 10 études, 1740 patients et 7-15 mois de suivi).

#### Comparaison des schémas alternatifs au schéma standard de primaquine sur 14 jours

Le taux de rechute était plus élevé sur 6 mois avec le schéma primaquine sur 5 jours qu'avec les schémas standard sur 14 jours (RR 10.05, 95% CI [2.82-35.86] ; 2 études, 186 participants). De même pour les schémas sur 3 jours (RR 3.18, 95% CI [2.1-4.8] ; 2 études, 262 participants, 6 mois de suivi) et 7 jours (RR 2.24, 95% CI [1.24-4.03] ; 1 étude, 126 participants, 2 mois de suivi).

## 2. Effet de la dose totale de primaquine sur l'efficacité de la cure radicale

Une revue systématique de la littérature réalisée par John et al. en 2012 a analysé les études concernant la primaquine en cure radicale de 1950 à 2011 afin de déterminer la dose et le schéma optimal. 120 études ont été ainsi répertoriées. Cependant, les auteurs n'ayant pas tous précisé la durée du suivi, seulement 87 études ont été retenues finalement pour cette analyse.

Les caractéristiques du design et les différents schémas de ces études sont résumés dans le tableau 17.

Les résultats d'efficacité de ces études ont été classifiés en 3 catégories selon la dose totale reçue et sont résumés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Efficacité observée dans les bras de traitement par primaquine en fonction de la dose totale reçue pendant la cure**

Range of Recurrence Rate of <i>P. vivax</i> at the end of the study	NUMBER OF TREATMENT ARMS (%)			
	Control (0 mg/kg)	Very Low Total Dose ( $\leq 2.5$ mg/kg or $\leq 150$ mg)	Low Total Dose ( $> 2.5$ to $< 5.0$ mg/kg or $> 150$ to $< 300$ mg)	High Total Dose ( $\geq 5.0$ mg/kg or $\geq 300$ mg)
	n = 20	n = 44	n = 82	n = 28
R.R. < 10%	6 (30)	17 (39)	46 (56)	21 (75)
$10\% \leq$ R.R. < 30%	2 (10)	16 (36)	24 (29)	7 (25)
$30\% \leq$ R.R. $\leq 100\%$	12 (60)	11 (25)	12 (15)	0 (0)

Abbreviations: PQ, primaquine; R.R., recurrence rate.

Cette analyse indique que le pourcentage de réponse adéquate (RR<10%) augmente avec la dose totale de primaquine utilisée avec 39%, 56%, 75% respectivement pour les doses très basse, basses et élevée, cependant certaines études avaient une durée de suivi inférieure à 3 mois.

A noter que le schéma actuellement recommandé par le Haut Conseil de Santé Publique en France métropolitaine (30 mg/jour pendant 14 jours soit 420 mg en dose totale qui correspond à 0,5 mg/kg/jour soit 7mg/kg en dose totale pour un adulte de 60 kg) se situe bien dans la tranche la plus haute.

Malgré l'hétérogénéité des études, John et al. formulent les conclusions suivantes :

- Une dose totale <150 mg de primaquine n'apporte aucun bénéfice par rapport au groupe contrôle sans primaquine
- Une dose totale comprise entre 150 et 300 mg entraîne une réponse adéquate (<10% de récurrence) dans 56% (46/82) des études. La réponse était significativement meilleure que dans les bras contrôle sans primaquine dans 50% (6/12) des études.

L'efficacité clinique de la cure radicale de primaquine semble donc liée à la dose totale utilisée.

## 3. Phénomène de résistance à la primaquine en lien avec la zone géographique

D'après plusieurs études analysées par John et al. 2012, la dose totale de 210 mg sur 14 jours soit 3,5 mg/kg protège la majorité des patients infectés par *P. vivax* dans les zones de Corée du Sud, d'Amérique centrale et du sud et d'Inde. A contrario, la dose totale plus forte (420 mg sur 14 jours soit 7 mg/kg) semble nécessaire dans les zones où des souches de *P. vivax* résistantes sont prévalentes comme la souche Chesson en Papouasie nouvelle guinée et Papouasie, Indonésie.

De même, en Océanie, sur 146 patients 47% ont rechuté avec 22,5 mg/jour de primaquine contre 7% avec 30 mg/jour.

Cependant, il est parfois difficile de différencier les échecs de traitement dus à un poids élevé du patient, au manque de compliance ou aux re-infestations.

#### 4. Efficacité du schéma à 45 mg (0,75 mg/kg)/semaine pendant 8 semaines chez les patients déficitaires en G6PD

- Alving et al. 1960 :

En ouvert, plusieurs bras avec plusieurs schémas de traitement (primaquine 60 mg, 45mg ou 30 mg/semaine pendant 8 semaines, ou chloroquine seule ou primaquine 15 mg/jour pendant 14 jours)  
N=40 patients dits « primaquine sensibles » c'est-à-dire déficitaires en G6PD, *P.vivax* souche Chesson traités à 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines.

Résultats : Taux de rechute de 10 % pour les patients ayant reçu 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines. Pas d'hémolyse cliniquement décelable chez les patients présumés « primaquine sensible » c'est-à-dire porteurs du gène défectueux.

- Myat Phone et al. 1994 : en ouvert, sans groupe comparateur, 32 patients avec *P.falciparum* et 31 avec *P.vivax*.

Traitement de l'accès : quinine 600 mg 3 fois/jour pendant 7 jours

Les 32 patients *P.falciparum* n'ont reçu qu'une seule dose de primaquine à 45 mg à visée anti-gamétocytaire. Sur ces 32 patients *P.falciparum*, 12 étaient G6PD normal, 9 avec un déficit léger à modéré en G6PD (défini dans l'étude comme correspondant à une activité enzymatique résiduelle de 10 à 60%) et un patient avait un déficit sévère en G6PD (<5% d'activité enzymatique).

Les 31 patients *P.vivax*, dont 19 avaient un G6PD normal, 11 patients avaient un déficit léger à modéré en G6PD (10-60% d'activité enzymatique) et 1 patient avec un déficit sévère en G6PD (<5%) ont été traités avec le schéma à 45 mg 1 fois par semaine pendant 8 semaines.

Le test de réduction de méthémoglobine (OMS 1967) était utilisé pour sélectionner les patients déficitaires à l'inclusion dans l'étude. Une caractérisation par électrophorèse des variants génotypiques et phénotypiques en G6PD était réalisée.

La concentration en méthémoglobine (avant l'administration et 6 heures après) et la clairance parasitaire étaient mesurées à J0, J1, J2, J3, J4, J5, J7 et J14.

Résultats :

- o Efficacité : mesure de la clairance parasitaire *P.falciparum* et *P.vivax* de J1 à J14. Pas de résultat disponible sur le taux de rechute chez les patients *P.vivax*.
- o pas d'augmentation significative de la concentration en méthémoglobine rapportée
- o pas de signes de cyanose, urine foncée, ou autres symptômes tels que douleurs épigastriques, abdominale ou thoracique, crampes.

- Leslie et al.2008 : 1 patient déficitaire inclus avec bonne tolérance rapportée avec ce schéma.

Etude comparant le schéma à 30 mg/jour pendant 14 jours au schéma à 45 mg/semaine pendant 8 semaines et au placebo (Leslie et al. 2008, tableau 1). Dans cette étude, le taux de rechute est plus élevé dans le groupe recevant la primaquine sur 8 semaines (4/74 soit 5,1%) par rapport au groupe avec le schéma sur 14 jours (1/55 soit 1,8%) mais moins élevé que dans le bras placebo (22/71 soit 31%).

Galappathy et al. en 2013 considèrent que l'utilisation de ce schéma est basé sur un faible niveau de preuve.

#### 5. Discussion/conclusion sur l'efficacité

Au vu des données disponibles dans la littérature depuis que ce médicament est utilisé, la primaquine associée à un traitement schizonticide approprié est efficace dans la cure radicale de *P.vivax* comparé aux schémas sans primaquine ou avec placebo.

En revanche, peu de données sont disponibles sur l'utilisation en cure radicale de la primaquine dans l'infection à *P.ovale*. Cependant, par extrapolation ce traitement est également recommandé en cas d'infection par ce

parasite qui entraîne comme *P. vivax* la formation de formes hypnozoïtes intra-hépatocytaires à l'origine de rechutes de paludisme.

Le schéma de primaquine à 15 mg/jour pendant 14 jours est globalement le plus utilisé et protège la majeure partie des patients vivant dans les zones de Corée du Sud, Amérique du sud et centrale et Inde. En Océanie et Asie du Sud-Est, l'OMS recommande la dose plus élevée (30 mg/jour pendant 14 jours) compte tenu de l'émergence de souches de *P.vivax* résistantes à la primaquine.

Par principe de précaution, afin d'éviter la propagation de souches résistantes à la primaquine, le CDC (2013), les guidelines françaises (HCSP 2008 et 2018) et du Royaume Uni (Laloo et al. 2016) recommandent la posologie de 30 mg/jour sur 14 jours chez l'adulte (0,5 mg/kg/jour chez l'enfant) sur leur territoire respectifs.

Il est recommandé de débiter la primaquine à la suite du traitement schizonticide sous réserve de l'absence de déficit en G6PD.

Le schéma à 45 mg/semaine pendant 8 semaines chez le patient présentant un déficit léger à modéré en G6PD repose sur des données limitées et anciennes pour la plupart. Ce schéma est cependant recommandé par l'OMS en cas de déficit en G6PD, sous surveillance hématologique rapprochée.

## 2. Données de sécurité

Comme les données d'efficacité, les données de sécurité sont issues des résultats des études publiées au cours de ces soixante dernières années et des Periodic Safety Update Report pour les données sur l'utilisation mondiale du médicament.

Le profil de sécurité de la primaquine est bien connu. Les effets indésirables rapportés lors de son utilisation sont principalement hématologiques : anémie hémolytique aigüe, méthémoglobinurie, granulocytopenie et leucopenie. Les autres effets indésirables rapportés sont gastro-intestinaux (douleurs abdominale, anorexie, nausées, vomissements). Des arythmies et des allongements de l'intervalle QT ont également été rapportés. Le dernier PSUR ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque dans l'indication et est conforme au profil de sécurité de la primaquine.

### • Tolérance aux doses thérapeutiques ( $\leq 30$ mg/jour) de la primaquine seule chez le G6PD-normal

7 études de tolérance principales :

Clayman et al. 1952, Archambeault et al. 1954, Bihn et al. 2009, Cowan and Evans 1964, Nasveld et al. 2002, Paul et al. 2003 chez le volontaire sain et Pukrittayakamee et al. 2010.

On notera l'importance des données manquantes dans ces études réalisées pour la plupart en ouvert sans groupe comparateur.

Les études réalisées sont hétérogènes et parfois contradictoires entre elles sur certains effets indésirables.

Les effets les plus fréquemment rapportés aux doses thérapeutiques (15-30 mg par jour pendant 7-14 jours) chez l'adulte volontaire sain ou patient *P.vivax* et G6PD normal sont :

- des troubles hématologiques : diminution de l'hémoglobine, méthémoglobinémie rarement symptomatique, leucocytose, anémie hémolytique
- des troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, anorexie, nausée, vomissements, diarrhée. Ces troubles sont diminués par la prise de nourriture. Cependant dans la seule étude versus placebo (Paul et al. 2003 sur 28 patients au total), seuls l'anorexie et les vomissements étaient significativement plus élevés dans le bras PQ (30 mg/jour pendant 7 jours) par rapport au placebo
- des troubles du système nerveux central : céphalées, malaise, vertige (significativement plus élevés dans le bras primaquine 30 mg/jour 7 jours par rapport au placebo (7.1-32.1%) versus (0-17.9%) Paul et al. 2003
- des troubles généraux (relevés dans une seule étude) : fatigue, faiblesse
- des troubles cutanés : rash transitoire dans 3.5-8.8% des cas (Bihn et al. 2009 chez 34 patients et Pukrittayakamee et al. 2010 chez 85 patients), urticaire (1 cas relié ici rapporté)

- des troubles respiratoires : rapportés dans une étude (Paul et al 2003 chez 28 patients) plus élevé (14.3-17.9%) dans le bras primaquine 30 mg/jour 7 jours, vs (3.6-10.7%) dans le bras placebo, mais similaire au bras atovaquone/proguanil (14.3-21.4%).

Les résultats de ces études ne peuvent pas être regroupés pour obtenir des fréquences globales quantifiées car les design sont hétérogènes et les différentes catégories d'effets indésirables n'ont pas été systématiquement relevées selon les études.

La méthémoglobinémie et les douleurs abdominales sont dose-dépendants.

- **Tolérance chez le patient déficitaire en G6PD**

Les recommandations de l'OMS de 2015 et le Haut Conseil de Santé Publique en 2018 mentionnent que le schéma à 45 mg/semaine de primaquine pendant 8 semaines convient aux patients présentant un déficit en G6PD.

- Données fournies

Les patients inclus dans les études citées avaient un déficit en G6PD estimé sur la base de leur origine ethnique de type A- ou de type Mahidol.

Toutes les études étaient réalisées en ouvert et certaines comparaient différents schémas de doses et de durées de traitement par primaquine. Globalement, ces études ont inclus de très petites séries de patients déficitaires en G6PD.

Ces études confirment la toxicité hématologique de la primaquine chez les sujets déficitaires en G6PD entraînant une hémolyse plus ou moins importante en fonction des schémas de dose et du type de variant.

Elles suggèrent que les schémas à administration hebdomadaires seraient mieux tolérés sur le plan hématologique que les schémas à administrations quotidiennes. Néanmoins, d'autres études plus larges en effectif, comparatives entre les 2 types de schémas et définissant de façon plus précise le déficit en G6PD seraient nécessaires pour stabiliser et valider le schéma à 45 mg/semaine pendant 8 semaines dans la population de patients déficitaires en G6PD.

Malgré des données limitées, et considérant les recommandations actuelles nationales et internationales, le schéma de primaquine à 0.75 mg/kg par semaine pendant 8 semaines dans la population des patients présentant un déficit en G6PD léger à modéré (10-60% d'activité enzymatique résiduelle) semble être le plus adapté dans le traitement radical du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*.

Concernant l'ATU de cohorte en cours en France, les données recueillies sur les patients traités de Juin 2020 à Juin 2021 ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque favorable de la primaquine dans l'indication.

Enfin, il est à souligner que ce médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans les pays suivants : USA, Canada, Japon, Colombie.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé » dans la indication thérapeutique « Traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à Plasmodium vivax et Plasmodium ovale, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire. ».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés pour PRIMAQUINE SANOFI par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2. Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation d'étiquetage est octroyée pour ce médicament mis à disposition des établissements de santé en flacon contenant 100 comprimés pelliculés et présentant un étiquetage et une notice initialement destinés au marché canadien. Afin de délivrer au patient un conditionnement dont la contenance est adaptée à la posologie et à la durée de traitement, un kit de reconditionnement contenant 10 flacons vides, 10 bouchons, 10 étiquettes pré-imprimées, 10 notices et 10 sachets est fourni par le laboratoire permettant la délivrance d'un flacon de 14 comprimés PRIMAQUINE SANOFI par le pharmacien hospitalier au patient ambulatoire et déjà mis en place dans le cadre de l'ATUc

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice