
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé]

Rapport n° 2 – Période du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023

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 faisait 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 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients

Patients avec un G6PD normal

Sur la période considérée (du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023), 269 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 227 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du protocole d'utilisation Thérapeutique (PUT). Des informations de suivi ont été reçues pour 55 des 227 patients inclus, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

Depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020), 748 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 661 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Des informations de suivi ont été reçues pour 262 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

La durée médiane de suivi était de 21 jours pour 252 d'entre eux (information non connue pour les autres).

Caractéristiques générales des patients

Variables		AP (Période 2)	Total
		(22 oct 2022-20 oct 2023) (N=227)	(02 juin 2020-20 oct 2023) (N=661)
Age (années)	N	227	660
	Moyenne ± ET	37.8 ± 13.7	37.0 ± 14.7
	Médiane	35.0	33.0
	Min. ; Max.	15 ; 79	10 ; 79
Poids (kg)	N	227	661
	Moyenne ± ET	74.13 ± 13.63	75.06 ± 15.10
	Médiane	71.00	73.00
	Min. ; Max.	50 ; 140	50 ; 170
Sexe	Homme	144 (63.4%)	437 (66.1%)
	Femme	83 (36.6%)	224 (33.9%)

Caractéristiques de la maladie

Variables		AP (Période 2)	Total
		(22 oct 2022-20 oct 2023) (N=227)	(02 juin 2020-20 oct 2023) (N=661)
Paludisme	<i>Plasmodium Vivax</i>	84 (37.0%)	271 (41.0%)
	<i>Plasmodium Ovale</i>	142 (62.6%)	385 (58.2%)
	<i>Plasmodium Vivax + Ovale</i>	1 (0.4%)	5 (0.8%)

Les principaux traitements du dernier accès palustre depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020) étaient les suivants : pipéraquine / arténimol (45,6 %), chloroquine (23,5 %), artémether / luméfántrine (18,2 %) et atovaquone / proguanil (4,7 %).

Antécédents médicaux

Variables			AP (Période 2)	Total
			(22 oct 2022-20 oct 2023) (N=227)	(02 juin 2020-20 oct 2023) (N=661)
Antécédents familiaux ou personnels d'anémie hémolytique, de méthémoglobinémie, leucopénie ou un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase	Non		226 (99.6%)	655 (99.1%)
	Oui		1 (0.4%)	6 (0.9%)
Maladie systémique associée à une augmentation du risque de granulocytopénie, comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé	Non		226 (99.6%)	658 (99.5%)
	Oui		1 (0.4%)	3 (0.5%)
Cardiopathie ou un syndrome de QT long ou antécédents d'arythmies ventriculaires ou hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie non corrigées ou bradycardie (< 50 bpm)	Non		224 (98.7%)	653 (98.8%)
	Oui		3 (1.3%)	8 (1.2%)

Patients avec un déficit en G6PD léger à modéré

Sur la période considérée (du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023), 9 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 2 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Aucune information de suivi n'a été reçue pour ces patients.

Depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020), 18 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 8 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 1,7 mois pour 3 d'entre eux (information non connue pour les autres).

Caractéristiques générales des patients

Variables	AP (Période 2)		Total
	(22 oct 2022-20 oct 2023)	(02 juin 2020-20 oct 2023)	(02 juin 2020-20 oct 2023)
	(N=2)		(N=8)
Age (années)	N	2	8
	Moyenne ± ET	63.5 ± 2.1	49.8 ± 15.2
	Médiane	63.5	53.0
	Min. ; Max.	62 ; 65	28 ; 65
Poids (kg)	N	2	8
	Moyenne ± ET	104.0 ± 8.5	89.3 ± 13.9
	Médiane	104.0	92.5
	Min. ; Max.	98 ; 110	68 ; 110
Sexe	Homme	2 (100.0%)	4 (50.0%)
	Femme	0 (0.0%)	4 (50.0%)

Caractéristiques de la maladie

Variables	AP (Période 2)		Total
	(22 oct 2022-20 oct 2023)	(02 juin 2020-20 oct 2023)	(02 juin 2020-20 oct 2023)
	(N=2)		(N=8)
Paludisme	<i>Plasmodium Vivax</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	<i>Plasmodium Ovale</i>	2 (100.0%)	8 (100.0%)
	<i>Plasmodium Vivax + Ovale</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Six des 8 patients avaient reçu pipéraquline / arténimol en traitement schizonticide du dernier accès palustre.

Antécédents médicaux

Variables		AP (Période 2)	Total
		(22 oct 2022-20 oct 2023) (N=2)	(02 juin 2020-20 oct 2023) (N=8)
Antécédents familiaux ou personnels d'anémie hémolytique, de méthémoglobinémie, leucopénie ou un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase	Non	2 (100.0%)	7 (87.5%)
	Oui	0 (0.0%)	1 (12.5%)
Maladie systémique associée à une augmentation du risque de granulocytopenie, comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé	Non	2 (100.0%)	8 (100.0%)
	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiopathie ou un syndrome de QT long ou antécédents d'arythmies ventriculaires ou hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie non corrigées ou bradycardie (< 50 bpm)	Non	2 (100.0%)	8 (100.0%)
	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Au total, les conditions d'éligibilité ont été respectées.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Patients avec un G6PD normal

Des données de suivi ont été reçues pour 262 patients sur la période du 2 juin 2020 au 20 octobre 2023, confirmant la prise de traitement chez ces derniers. La durée médiane de traitement était de 14 jours pour 171 d'entre eux (information non connue pour les autres).

Le nombre d'arrêts de traitement et les motifs d'arrêt sont présentés dans le tableau ci-après :

Variables		AP (Période 2)	Total
		(22 oct 2022-20 oct 2023) (N=55)	(02 juin 2020-20 oct 2023) (N=262)
Arrêt de traitement au cours du suivi	Non	54 (98.2%)	232 (88.5%)
	Oui	1 (1.8%)	30* (11.5%)
Raison de fin de traitement	Autre	0 (0.0%)	5** (16.7%)
	Effet indésirable	0 (0.0%)	1 (3.3%)
	Perdu de vue	1 (100.0%)	22 (73.3%)
	Perdu de vue + autre	0 (0.0%)	2 (6.7%)

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

**1 patient sans information sur l'arrêt de traitement – 3 patients avec un arrêt de traitement programmé – 1 patient a pris le traitement pendant 2-3 jours et a perdu la boîte. Il n'a pas reconsulté son médecin car il n'avait pas de rechute.

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).

Un arrêt de traitement a été rapporté : le patient a arrêté le traitement selon la prescription d'un comprimé par jour pendant 14 jours selon l'avis de l'infectiologue (cf cas de problème d'utilisation du produit décrit dans la section e. *Situations spéciales*).

c. Données d'efficacité/tolérance sur la période du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023

S'agissant d'un traitement préventif des rechutes à distance du premier accès de paludisme, aucune donnée d'efficacité n'est recueillie dans les fiches de suivi pendant le traitement. Le suivi porte exclusivement sur la tolérance du traitement.

Patients avec un G6PD normal

En suivi de la tolérance pendant le traitement, un examen clinique et un bilan hématologique étaient demandés à J7 et à J14.

A J7, parmi les 163 patients pour lesquels une fiche de suivi était complétée, 15 patients avaient un bilan hématologique anormal (dont 5 avaient déjà un bilan anormal à l'inclusion, 7 patients sans valeurs anormales renseignées, et 3 avec des résultats anormaux : décrits ci-dessous).

- Un patient avec des réticulocytes à 100 G/L à J7 avec amélioration à 86 G/L à J14
- Un patient avec à J7 des plaquettes à 131 G/L versus 111 G/L et leucocytes à 3980/MM avec normalisation à J14
- Un patient avec à J7 et J14 des plaquettes à 95 G/L.

A J14, parmi les 190 patients pour lesquels une fiche de suivi était complétée, 10 patients avaient un bilan hématologique anormal (dont 2 avaient déjà un bilan anormal à l'inclusion, 4 patients sans valeurs anormales renseignées, 2 patients avec un bilan déjà anormal à J7 cf plus haut, et 2 patients avec des résultats anormaux décrits ci-dessous).

- Un patient avec à J14 une anémie arégénérative, haptoglobine reste effondrée et neutropénie 680 (25%),
- Un patient avec à J14 : neutropénie à 1.17 g/l (1.78- 6.94), hématies 4.51 t/l, leucocytes 3.40 g/l, hémoglobine 12.7 g/dl, hématocrite 37.5%

Ces résultats anormaux sans plus de précisions 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

Sur la période considérée, du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023, 7 cas non graves de pharmacovigilance reliés au traitement ont été rapportés.

Six cas initiaux non graves (EI inattendus en gras)

- **Cytolyse hépatique, ASAT et ALAT augmentées** chez un patient de 23 ans, 15 jours après l'initiation de la primaquine. L'action prise vis-à-vis du traitement est inconnue. Evolution favorable.
- **Troubles du sommeil, distension abdominale**, nausées et **tolérance au médicament diminuée**, chez un patient de 30 ans, le jour même de l'initiation de la primaquine. Ces effets ont conduit à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables se sont résolus.
- **Asthénie, appétit diminué**, sensation de pesanteur gastrique et épigastalgies chez un patient de 32 ans, 5 jours après l'initiation de primaquine. Aucune action n'a été prise concernant le traitement. Evolution favorable.
- Épigastalgies, **insomnie** et **cauchemars** chez un patient de 29 ans, 2 jours après l'initiation de la primaquine. Aucune action n'a été prise concernant le traitement. Le patient était en cours de guérison au moment de la déclaration.
- Palpitations et **tachycardie** chez une patiente de 33 ans, 4 jours après l'initiation de primaquine, conduisant à l'arrêt du traitement. L'évolution des effets indésirables était inconnue.
- **Asthénie** chez un patient de 29 ans. Le délai de survenue et l'évolution de l'effet indésirable n'étaient pas rapportés.

Suivi d'un cas non grave (sans nouvelle information) :

- Troubles gastrointestinaux (**diarrhée, reflux gastroœsophagien**, nausée, douleur abdominale) et **céphalées** chez une femme de 33 ans. Les effets sont survenus 7 jours après l'initiation de la primaquine, conduisant à la modification du schéma d'administration (prises réparties sur 21 jours au lieu de 14 jours). La patiente était en cours de guérison.

Depuis le début de l'ATUc (2 juin 2020), 11 cas de pharmacovigilance (2 graves et 9 non graves) reliés au traitement ont été rapportés.

Cas graves :

- Échec de traitement pour éradiquer le Plasmodium ovale au cours d'un premier traitement par Primaquine et **récidive de l'infection** chez un homme de 29 ans. Une guérison a ensuite été rapportée.
- Vomissements chez un patient de 42 ans avec une évolution favorable. Aucune action n'a été prise concernant le traitement.

Cas non graves :

- **Distension abdominale** chez une patiente de 50 ans. L'évolution était inconnue. Aucune action n'a été prise concernant le traitement.
- **Tachycardie** chez un patient de 25 ans avec une évolution favorable. Aucune action n'a été prise concernant le traitement.

Les 7 autres cas non graves sont décrits sur la période.

Cas d'issue fatale

Au cours de l'ATUc/AP, aucun cas d'issue fatale ou de mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

Situations spéciales

Au cours de la période, 6 cas de situations spéciales sans effet indésirable ont été rapportés :

- 4 cas d'initiation du traitement avant inclusion dans l'AP,
- 1 cas d'erreur de prescription : prescription de primaquine 15 mg par jour pendant 14 jours au lieu du dosage recommandé de 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines chez un patient avec déficit en G6PD,
- 1 cas d'utilisation non conforme au PUT-RD : absence de contraception efficace chez une patiente de 17 ans.

Depuis le début de l'ATUc (2 juin 2020), 14 cas de situations spéciales sans effet indésirable ont été rapportés. En plus des cas décrits ci-dessus, on note

- 4 autres cas d'initiation du traitement avant inclusion dans l'ATUc/AP. A noter que 13 autres cas ont été rapportés mais enregistrés en non-cas ;
- 3 autres cas de non prise de contraception efficace à l'instauration du traitement chez 3 patients de sexe masculin ;
- 1 autre cas d'erreur de prescription : prescription de primaquine 15mg matin et soir pendant 14 jours au lieu de 30 mg une fois par jour ;

3- Conclusion

Ce résumé couvre la 2^{ème} période de l'AP allant du 22 octobre 2022 au 20 octobre 2023 ainsi que les données cumulées depuis le début de l'ATU de cohorte, le 2 juin 2020.

Au cours de la période, 229 patients ont été inclus dans l'AP et l'administration du traitement a été confirmée pour 55 d'entre eux.

Concernant la sécurité, 7 cas reliés tous non graves ont été rapportés.

Depuis le 2 juin 2020, 669 patients ont été inclus et l'administration du traitement a été confirmée pour 267 d'entre eux.

Concernant la sécurité, 11 cas reliés dont 2 graves (infection *Plasmodium ovale* – vomissements) ont été rapportés.

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

Aucun nouveau risque n'a été mis en évidence. Le rapport bénéfice/risque de primaquine reste inchangé.