

---

# Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé]

Rapport n° 3 – Période du 21 octobre 2023 au 23 décembre 2024

---

## 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'AP1.

Le 27 mai 2024, une autorisation de mise sur le marché a été accordée à la spécialité Primaquine Sanofi 15 mg, comprimé pelliculé dans l'indication de l'AP.

Le 3 juin 2024, une version simplifiée du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD) de l'AP1 a été publiée avec les modifications suivantes :

- Sur la demande d'accès au traitement (DAT), la zone de contamination du dernier accès palustre, la liste des pathologies associées et les traitements concomitants ont été supprimés.
- Les fiches de suivi ont été supprimées.

Le 2 août 2024, la poursuite de l'AP Primaquine Sanofi 15 mg a été autorisée par HAS, dans cette indication. Puis, le 25 novembre 2024, une nouvelle version du PUT-RD post-AMM pour l'AP a été publiée avec les modifications suivantes :

- Le critère d'éligibilité « hémoglobine  $\geq 8 \text{ g/dL}$  » a été remplacé par « absence de signes cliniques d'anémie sévère » ou « hémoglobinémie normale » et la contre-indication à l'allaitement a été supprimée.
- Les données suivantes ont été supprimées : date du dernier accès palustre et traitement par Primaquine précédemment reçu.

## 2- Données recueillies

### a. Caractéristiques générales des patients

#### Patients avec un G6PD normal

Sur la période considérée (du 21 octobre 2023 au 23 décembre 2024), 782 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 704 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du protocole d'utilisation Thérapeutique (PUT). Des informations de suivi ont été reçues pour 215 des 704 patients inclus, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

Depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020), 1517 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 1365 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Des informations de suivi ont été reçues pour 500 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

La durée médiane de suivi était de 0,5 mois pour 480 d'entre eux (information non connue pour les autres).

#### Caractéristiques générales des patients

Variables	AP (Période 3)		Total
	(21 oct 2023-23 déc 2024) (N=704)	(02 juin 2020-23 déc 2024) (N=1365)	
N	704	1364	
Age (années)	Moyenne ± ET Médiane Min. ; Max.	37.5 ± 14.5 34.0 11 ; 81	37.3 ± 14.6 34.0 10 ; 81
Poids (kg)	N Moyenne ± ET Médiane Min. ; Max.	704 74.75 ± 15.07 73.00 49.3 ; 150	1365 74.93 ± 15.09 73.00 49.3 ; 170
Sexe	Homme Femme	514 (73%) 190 (27%)	951 (69.7%) 414 (30.3%)

## Caractéristiques de la maladie

Variables	AP (Période 3) (21 oct 2023-23 déc 2024) (N=704)	Total (02 juin 2020-23 déc 2024) (N=1365)
<i>Plasmodium Vivax</i>		
Paludisme	532 (75.6%)	803 (58.8%)
<i>Plasmodium Ovale</i>		
	172 (24.4%)	557 (40.7%)
<i>Plasmodium Vivax + Ovale</i>		
	0 (0%)	5 (0.4%)

Les principaux traitements du dernier accès palustre depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020) étaient les suivants : artémether / luméfantrine (39,0 %), pipéraquine / arténimol (35,2 %) et chloroquine (14,7 %). A noter que 94 patients (7,0 %) avaient également précédemment reçu de la primaquine.

## Antécédents médicaux

Variables	AP (Période 3) (21 oct 2023-23 déc 2024) (N=704)	Total (02 juin 2020-23 déc 2024) (N=1365)	
Antécédents familiaux ou personnels d'anémie hémolytique, de méthémoglobinémie, leucopénie ou un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase	Non Oui	461 (100%) 0 (0%)	1116 (99.5%) 6 (0.5%)
Maladie systémique associée à une augmentation du risque de granulocytopénie, comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé	Non Oui	461 (100%) 0 (0%)	1119 (99.7%) 3 (0.3%)
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 Oui	458 (99.3%) 3 (0.7%)	1111 (99%) 11 (1%)
Les données ci-dessus ne sont plus recueillies dans le PUT simplifié depuis juin 2024.		243	243

### Patients avec un déficit en G6PD léger à modéré

Sur la période considérée (du 21 octobre 2023 au 23 décembre 2024), 23 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 12 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Des informations de suivi ont été reçues pour 4 des 12 patients inclus, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

Depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020), 38 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi elles, 20 ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. Des informations de suivi ont été reçues pour 9 patients, confirmant la prise de traitement chez ces derniers.

La durée médiane de suivi était de 0,7 mois.

### **Caractéristiques générales des patients**

Variables	AP (Période 3)		Total
	(21 oct 2023-23 déc 2024) (N=12)	(02 juin 2020-23 déc 2024) (N=20)	
N	12	20	
Age (années)	Moyenne ± ET Médiane Min. ; Max.	39.7 ± 12.7 39.5 14 ; 61	43.7 ± 14.3 43.5 14 ; 65
Poids (kg)	N Moyenne ± ET Médiane Min. ; Max.	12 86.48 ± 23.70 83.50 59 ; 140	20 87.59 ± 19.97 87.00 59 ; 140
Sexe	Homme Femme	9 (75.0%) 3 (25.0%)	13 (65.0%) 7 (35.0%)

### **Caractéristiques de la maladie**

Variables	AP (Période 3)		Total
	(21 oct 2023-23 déc 2024) (N=12)	(02 juin 2020-23 déc 2024) (N=20)	
Paludisme	<i>Plasmodium Vivax</i> <i>Plasmodium Ovale</i>	5 (41.7%) 7 (58.3%)	5 (25.0%) 15 (75.0%)

Les principaux traitements du dernier accès palustre depuis le début de l'ATU de cohorte (2 juin 2020) étaient les suivants : pipéraquine / arténimol (40 %) et artémether / luméfantrine (35 %).

## Antécédents médicaux

Variables		AP (Période 3) (21 oct 2023-23 déc 2024) (N=12)	Total (02 juin 2020-23 déc 2024) (N=20)
Antécédents familiaux ou personnels d'anémie hémolytique, de méthémoglobinémie, leucopénie ou un déficit en NADH-méthémoglybène-réductase	Non	9 (100%)	16 (94.1%)
	Oui	0 (0%)	1 (5.9%)
Maladie systémique associée à une augmentation du risque de granulocytopenie, comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé	Non	9 (100%)	17 (100%)
	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	8 (88.9%)	16 (94.1%)
	Oui	1 (11.1%)	1 (5.9%)
Les données ci-dessus ne sont plus recueillies dans le PUT simplifié depuis juin 2024.		3	3

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 500 patients sur la période du 2 juin 2020 au 23 décembre 2024, confirmant la prise de traitement chez ces derniers. La durée médiane de traitement était de 14 jours pour 300 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 (Period 3) (21 Oct 2023-23 Dec 2024) (N=215)	Total (02 Jun 2020-23 Dec 2024) (N=500)
Arrêt de traitement au cours du suivi	Non	210 (97.7%)	455 (91.0%)
	Oui	5 (2.3%)	45 (9.0%)
Raison de fin de traitement	Perdu de vue	1 (20.0%)	29 (64.4%)
	Autre	2 (40.0%)	10* (22.2%)
	Perdu de vue + autre	0 (0.0%)	2 (4.4%)
	Effet indésirable (EI)	1 (20.0%)	2 (4.4%)
	EI + décision du patient	1 (20.0%)	1 (2.2%)
	Décision du patient	0 (0.0%)	1 (2.2%)

\*2 patients sans information sur l'arrêt de traitement – 6 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 – 1 patient ayant déménagé sans possibilité de suivi.

### Patients avec un déficit en G6PD léger à modéré

Des données de suivi ont été reçues pour 9 patients sur la période du 2 juin 2020 au 23 décembre 2024, confirmant la prise de traitement chez ces derniers. La durée médiane de traitement était de 53 jours pour 5 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 reçue : un comprimé par jour pendant 14 jours, selon l'avis de l'infectiologue, au lieu du dosage recommandé de 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines chez un patient avec déficit en G6PD (cf cas de problème d'utilisation du produit décrit dans la section e. *Situations spéciales*).

### c. Données d'efficacité/tolérance sur la période du 2 juin 2020 au 23 décembre 2024

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 jusqu'au 3 juin 2024, date à laquelle le PUT-RD a été simplifié.

#### *Examen clinique*

Six patients sur 285 pour lesquels une fiche de suivi était complétée et pour lesquels l'examen était normal à l'inclusion, ont présenté un examen clinique anormal au cours du suivi (J7 et/ou J14).

Cet examen anormal a été considéré par le médecin comme un effet indésirable chez un patient ayant présenté des nausées.

#### *Bilan hématologique*

A J7 et/ou J14, parmi les 286 patients pour lesquels une fiche de suivi était complétée, 31 patients avaient un bilan hématologique anormal : 13 avaient déjà un bilan anormal à l'inclusion et 18 avaient un bilan normal à l'inclusion. Parmi ces 18 patients, pour 10 patients, les valeurs anormales n'étaient pas renseignées et pour 8 patients les résultats anormaux renseignés sont 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 une hémoglobine à 13,3 g/dL et une hyperéosinophilie à 1,3 g/L à J7 ;
- Un patient avec créatininémie à 11,4 mg/L (fonctionnelle / manque d'hydratation) à J7. Le bilan était normal à J14 ;
- Un patient avec à J7 des plaquettes à 131 G/L versus 111 G/L (à une date inconnue) et des leucocytes à 3980/mm<sup>3</sup> avec normalisation à J14 ;
- Un patient avec à J7 et J14 des plaquettes à 95 G/L.
- Un patient avec à J7 des plaquettes à 164 G/L et à J14 : neutropénie à 1,17 G/L, hématuries à 4,51 T/L, leucocytes à 3,40 G/L, hémoglobine à 12,7 g/dL et hématocrite à 37,5 %.
- Un patient avec une hémoglobine à 11,7 g/dL à J7. Le bilan était normal à J14.

- Un patient avec à J14 une anémie arégénérative, haptoglobine reste effondrée et neutropénie 680 (25 %)

Résultats des examens hématologiques à J0, J7 et J14, des 8 patients avec un examen hématologique normal à l'inclusion et anormal à J7 et/ou J14

	<b>Examen hématologique à J0</b>	<b>Examen hématologique à J7</b>	<b>Examen hématologique à J14</b>
Patient 1	Normal	Réticulocytes =100 G/L	Réticulocytes = 86 G/L
Patient 2	Normal	Plaquettes = 95 G/L	Plaquettes = 95 G/L
Patient 3	Normal	Plaquettes = 164 G/L	Neutropénie à 1,17 G/L, hématuries = 4,51 T/L, leucocytes = 3,40 G/L, hémoglobine = 12,7 g/dL et hématocrite = 37,5 %.
Patient 4	Normal	Hémoglobine = 13,3 g/dL Hyperéosinophilie à 1,3 g/L	Normal
Patient 5	Normal	Plaquettes = 131 G/L versus 111 G/L (à une date inconnue) Leucocytes = 3980/mm <sup>3</sup>	Normal
Patient 6	Normal	Créatininémie à 11,4 mg/L (fonctionnelle / manque d'hydratation)	Normal
Patient 7	Normal	Hémoglobine = 11,7 g/dL	Normal
Patient 8	Examen hématologique non renseigné à J0 Hémoglobine = 11,6 g/dL à la demande d'accès au traitement	Examen hématologique non renseigné	Anémie arégénérative, haptoglobine reste effondrée et neutropénie 680 (25 %)

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 9 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 21 octobre 2023 au 23 décembre 2024, 7 cas de pharmacovigilance reliés au traitement ont été rapportés dont 1 cas grave attendu.

1 cas initial grave : méthémoglobinémie, effet attendu, chez un patient de 62 ans, 8 jours après l'initiation de la primaquine. Cet effet a conduit à l'hospitalisation du patient et à l'arrêt du traitement. Evolution favorable.

6 cas initiaux non graves (EI inattendus en gras) :

- **Épigastralgies et sensation de brûlure** chez une patiente de 23 ans, 8 jours après l'initiation de la primaquine. Le traitement a été poursuivi 5 jours puis arrêté par la patiente. Evolution favorable.
- **Douleur thoracique** chez une patiente de 42 ans, 4 jours après l'initiation de la primaquine. Aucune action n'a été prise concernant le traitement. Evolution favorable le lendemain de la fin du traitement.
- **Palpitations** chez une patiente de 46 ans, 14 jours après l'initiation de la primaquine. Pas de prise de traitement correcteur. L'action prise vis-à-vis du traitement est inconnue. Evolution favorable.
- **Sueurs nocturnes** et nausées chez un patient de 26 ans à une date inconnue. L'action prise vis-à-vis du traitement est inconnue. L'évolution était inconnue.
- **Dyspnée d'effort** chez un patient de 33 ans à une date inconnue. Aucune action n'a été prise concernant le traitement. L'évolution était inconnue.
- **Majoration d'hyperéosinophilie** chez un patient de 35 ans après l'initiation de primaquine. L'action prise vis-à-vis du traitement est inconnue. Evolution favorable.

Depuis le début de l'ATUc (2 juin 2020), 18 cas de pharmacovigilance (3 graves et 15 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.

Le troisième cas grave (méthémoglobinémie) est décrit sur la période.

### 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.
- **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 épigastralgies chez un patient de 32 ans, 5 jours après l'initiation de primaquine. Aucune action n'a été prise concernant le traitement. Evolution favorable.
- Épigastralgies, **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.
- 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.

Les 6 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 :

- 2 cas de manque d'efficacité : rechute du paludisme malgré la bonne observance du traitement avec la primaquine puis reprise de la primaquine à 45 mg/j chez un patient et échec d'éradication chez un autre patient après 2 cures de primaquine à 30 mg/j pendant 14 jours ;
- 2 cas d'erreur de prescription : prescription de primaquine 15 mg par jour pendant 14 jours au lieu du dosage recommandé 0,75mg/kg une fois par semaine pendant 8 semaines sans dépasser une dose unitaire de 45 mg chez un patient avec déficit en G6PD et prescription chez une patiente pendant un potentiel allaitement ;
- 1 cas de prescription de 2 comprimés de 15 mg pendant 8 semaines chez un patient de moins de 50 kg ;
- 1 cas d'administration d'une dose incorrecte : prise de la primaquine à 30 mg par jour pendant 7 jours et non 14 jours par erreur.

Depuis le début de l'ATUc (2 juin 2020), 20 cas de situations spéciales sans effet indésirable ont été rapportés. En plus des 6 cas décrits ci-dessus, on note :

- 8 cas d'initiation du traitement avant inclusion dans l'ATUc/AP. A noter, qu'à partir du 27 juillet 2023, 42 autres situations identiques ont été rapportées mais non enregistrées dans la base de pharmacovigilance de Sanofi ;
- 4 cas d'utilisation non conforme au PUT-RD : absence de contraception efficace à l'instauration du traitement chez 3 patients de sexe masculin et une patiente de 17 ans ;
- 2 cas d'erreur de prescription : prescription de primaquine 15 mg matin et soir pendant 14 jours au lieu de 30 mg une fois par jour chez un patient et 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.

## 3- Conclusion

Ce résumé couvre la 3<sup>ème</sup> période de l'AP allant du 21 octobre 2023 au 23 décembre 2024 ainsi que les données cumulées depuis le début de l'ATU de cohorte, le 2 juin 2020.

Au cours de la période, 716 patients ont été inclus dans l'AP et l'administration du traitement a été confirmée pour 219 d'entre eux. Concernant la sécurité, 7 nouveaux cas reliés (dont 1 cas grave) ont été rapportés.

Depuis le 2 juin 2020, 1385 patients ont été inclus et l'administration du traitement a été confirmée pour 509 d'entre eux. Concernant la sécurité, 18 cas reliés dont 3 cas graves (infection *Plasmodium ovale* – vomissements – méthémoglobinémie) 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.