

# **Traitemen<sup>t</sup> Répété de Paludisme Simple en Afrique de l'Ouest avec de la Dihydroartemisinin-piperaquine ou Pyronaridine-artesunate: Efficacité et Tolérance d'un Essai Randomisé, Contrôlé avec de Traitement de 1<sup>ères</sup> lignes**

**Prof Issaka Sagara, MD, MSPH, PhD**

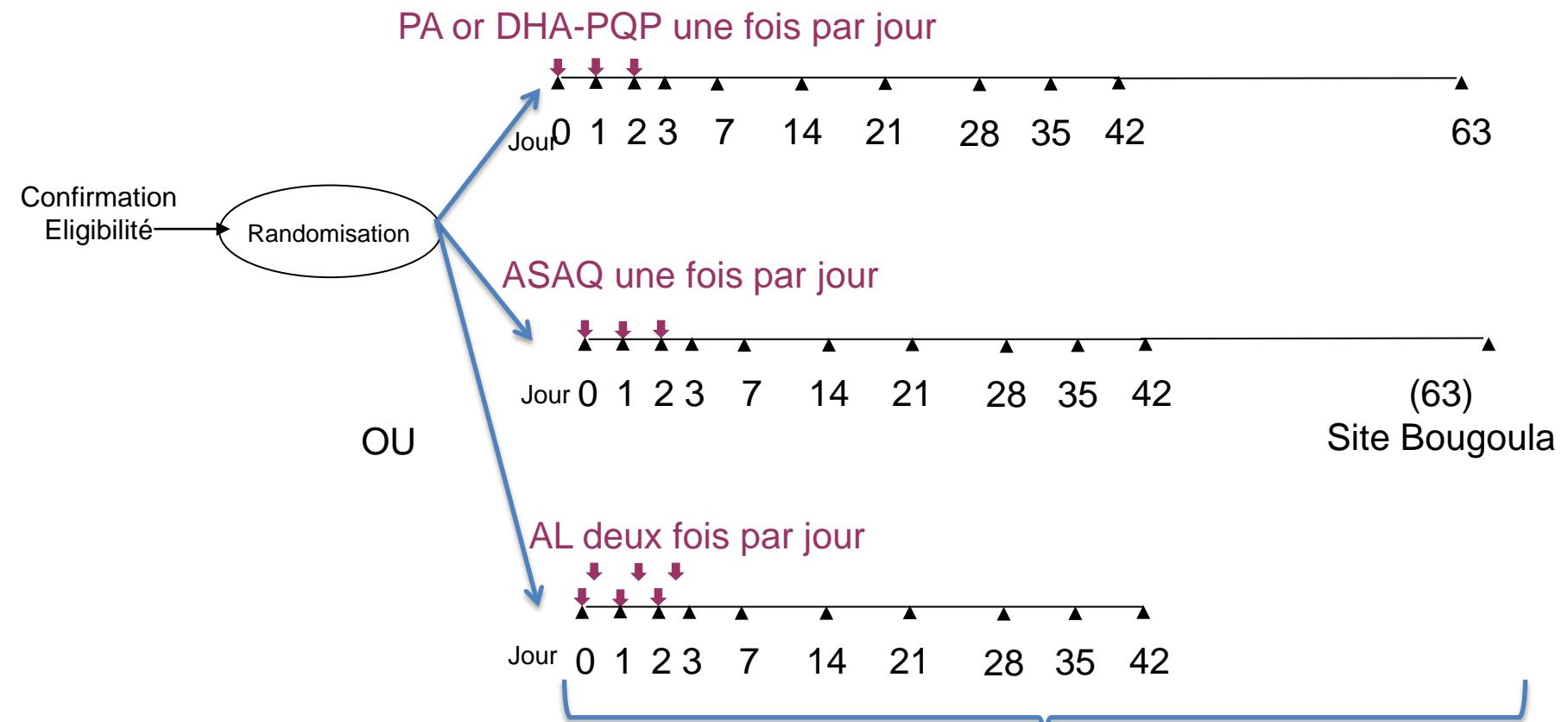
**MRTC/USTTB, Bamako, Mali**

**Zoom webinaire Pierre Fabre, Prise en charge du paludisme en ASS : Place de la DHA – PQP , 28 Juillet 2022**

# Etude longitudinale de WANECAM des CTAs

- Sponsor: Université de Bamako (USTTB)
- Coordinator du projet: Prof Abdoulaye Djimdé, MRTC, Bamako, Mali
- Chercheurs principaux:
  - Prof I Sagara, Mali
  - Dr SB Sirima, Burkina Faso
  - Prof JB Ouedraogo, Burkina Faso
  - Dr AH Beavogui, Guinée
- Fabricants de médicaments: Sigma Tau, Shin Poong, Sanofi, Novartis
- Gestion de Données & Biostatistique: MRTC, USTTB, Mali & DataMap, Allemagne
- Monitorage: Quintiles
- Financement et Supports techniques: EDCTP, MMV

# Etude longitudinale de WANECAM des CTAs: Conception de l'étude



Traitements répétés de chaque épisode de paludisme simple , pendant une période de 2 ans

Comparaisons statistiques formelles de PA vs. comparateur, et DHA-PQP vs. comparateur  
Pas comparaison entre PA and DHA-PQP

# Etude longitudinale de WANECAM des CTAs: Critères de jugement de l'efficacité

## **Critères principaux de jugement de l'efficacité:**

- Comparer le taux d'incidence d'épisodes de paludisme simple chez les enfants et adultes en traitement répété avec de CTA pendant les 2 années.
- Efficacité corrigée par PCR et non corrigée au Jour 28 & 42 (Guide OMS 2009).

## **Critères secondaires de jugement de l'efficacité :**

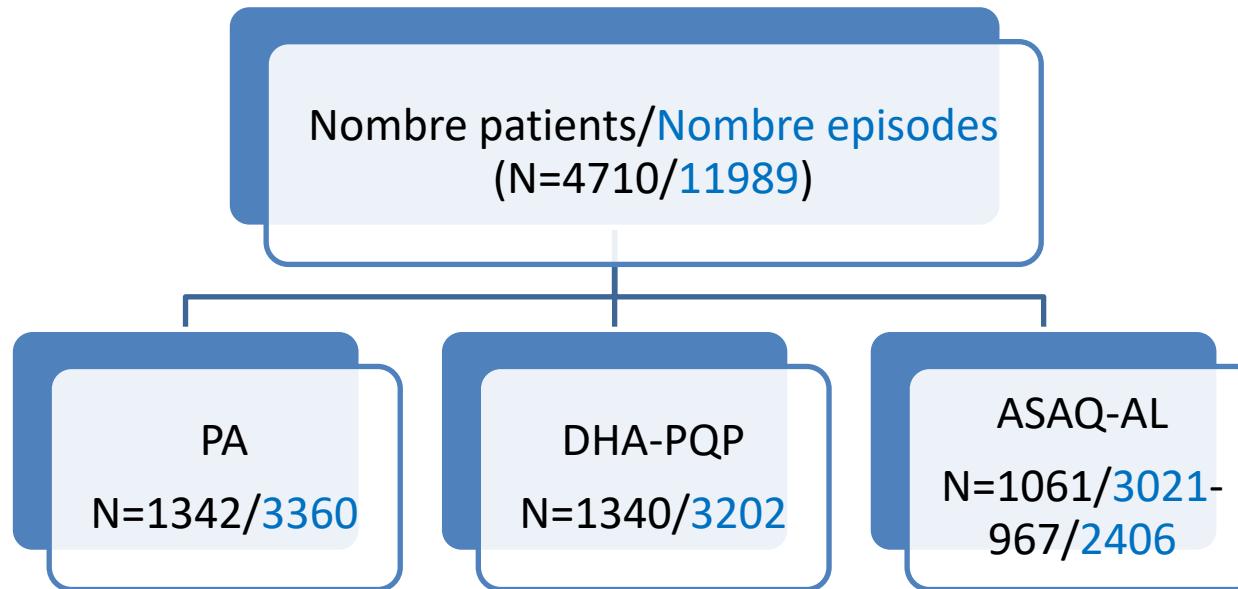
- Taux de Réinfection et recrudescence de 42 jours (Analyse KM de survie)
- Temps de clairance de fièvre, Temps de clairance parasitaire
- Portage de gamétoцитes et densité
- Différence de temps au prochain épisode entre les traitements
- Différence dans le temps d'intervalle moyen entre les réinfections

# Etude longitudinale de WANECAM des CTAs: Critères de jugement de la tolérance

## **Critères de jugement de la tolérance:**

- Incidence d'évènements indésirables y compris de laboratoire
- Anomalies ECG
- Evaluation hépatique

# Etude longitudinale de WANECAM des CTAs: Taille de l'Echantillon & Calendrier



Debut de l'étude

24-Oct-11

Fin d'enrolement

17-Dec-13

Fin de l'étude

3-Feb-16

# Caractéristiques démographiques

	PA versus AL		PA versus ASAQ		DP versus AL		DP versus ASAQ	
	PA (N=673)	AL (N=671)	PA (N=669)	ASAQ (N=668)	DP (N=448)	AL (N=448)	DP (N=892)	ASAQ (N=891)
Féminin, (%)	48.7	47.5	52.3	46.1	48.9	50.0	47.9	46.4
<5 ans, (%)	17.2	19.2	34.1	37.3	19.0	22.8	28.7	29.6
≥5–<15 ans, (%)	55.1	50.8	60.1	57.8	71.4	66.7	65.6	66.1
≥15 ans, (%)	27.6	30.0	5.8	4.9	9.6	10.5	5.7	4.3
<i>P. f</i> species, (%)	98.8	98.8	96.6	97.6	98.2	98.9	97.2	97.5
Median <i>P.f</i> densité (/µL)	20560	24860	12310	17100	22370	23940	13060	15360

# Taux d'incidence des 2 ans de paludisme à *Plasmodium* spp. (simple et compliqué) (Population IDT)

## Pyronaridine Artesunate vs Comparateurs

PA/AL		PA/ASAQ	
Pyronaridine- artesunate	Artemether- lumefantrine,	Pyronaridine- artesunate	Artesunate- amodiaquine
1,77 (95%CI 1,63, 1,93)	1,87 (95%CI 1,72, 2,03)	1,39 (95%CI 1,22, 1,59)	1,35 (95%CI 1,18, 1,54)

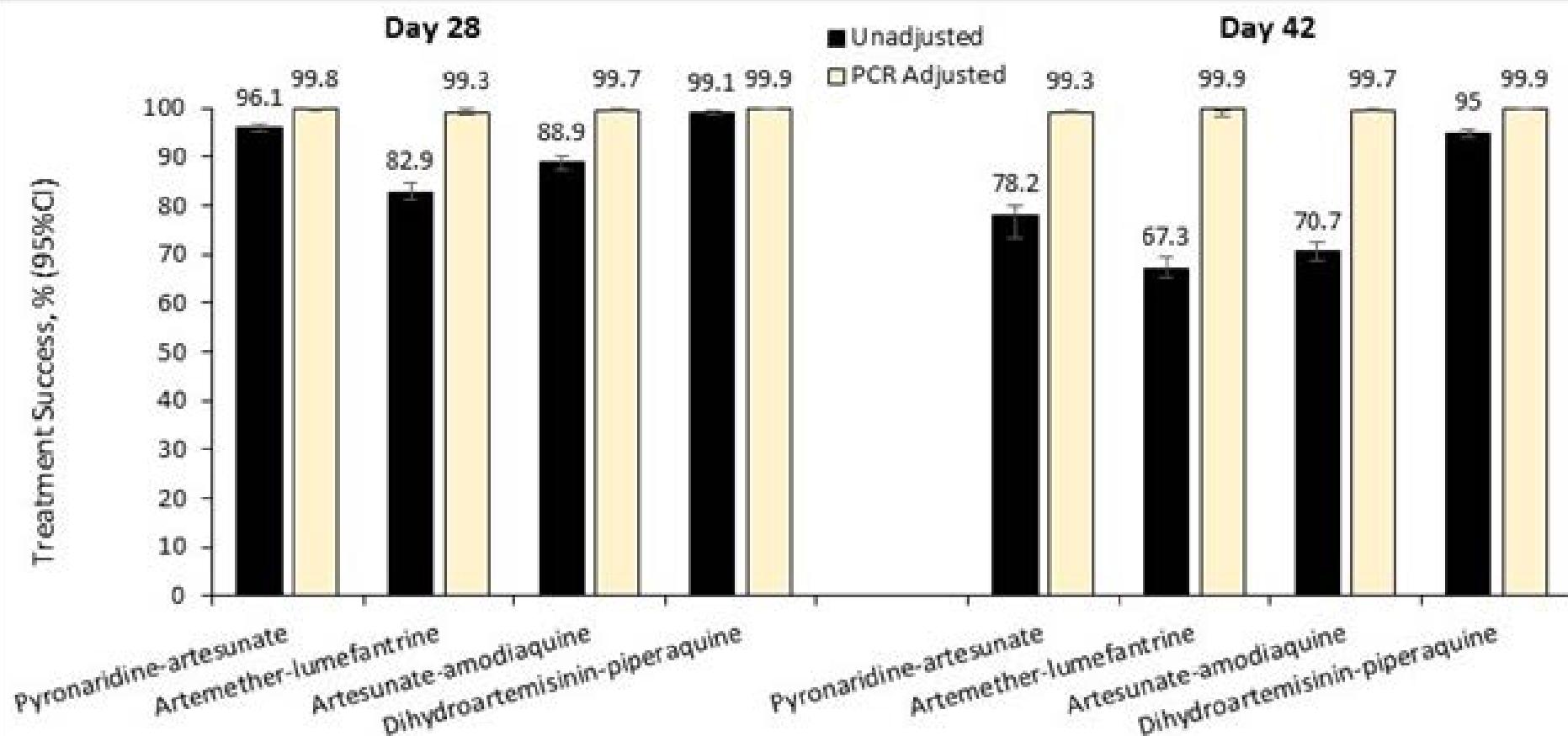
# Taux d'incidence des 2 ans de paludisme à *Plasmodium* spp. (simple et compliqué) (Population IDT)

## Dihydroartemisinine piperaquine vs comparators

DP/AL		DP/ASAQ	
Dihydroartemisinine piperaquine	Artemether- lumefantrine,	Dihydroartemisinine piperaquine	Artesunate- amodiaquine
1,16 (95%CI 1.01, 1,34)	1,42 (95%CI 1.25, 1,62)	<b>1,35</b> (95%CI 1.21, 1,51)	<b>1,68</b> (95%CI 1,51, 1,88)

# Efficacité corrigée par PCR et non corrigée sur le *P. falciparum* (Per Protocole)

Efficacité sur tous les épisodes de paludisme à *P. falciparum*



# Courbe de Kaplan-Meier de clairance de *P. falciparum*

PA AL ASAQ DHA-PQP

Median *Pf* clearance (h)

24.1

34.8

23.9

24.2

2-sided 95% CI

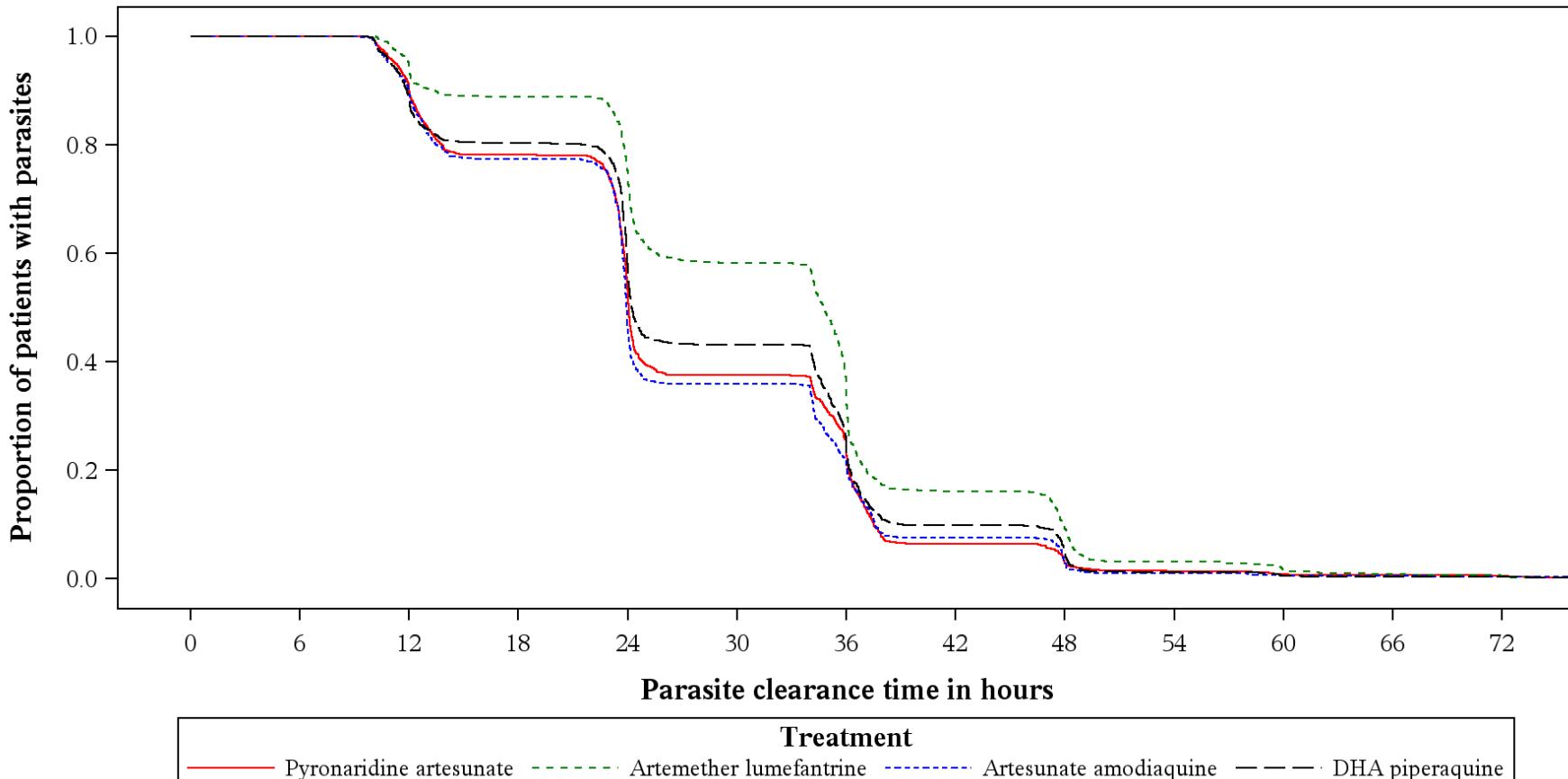
24.0 – 24.1

34.3 – 35.2

23.9 – 24.0

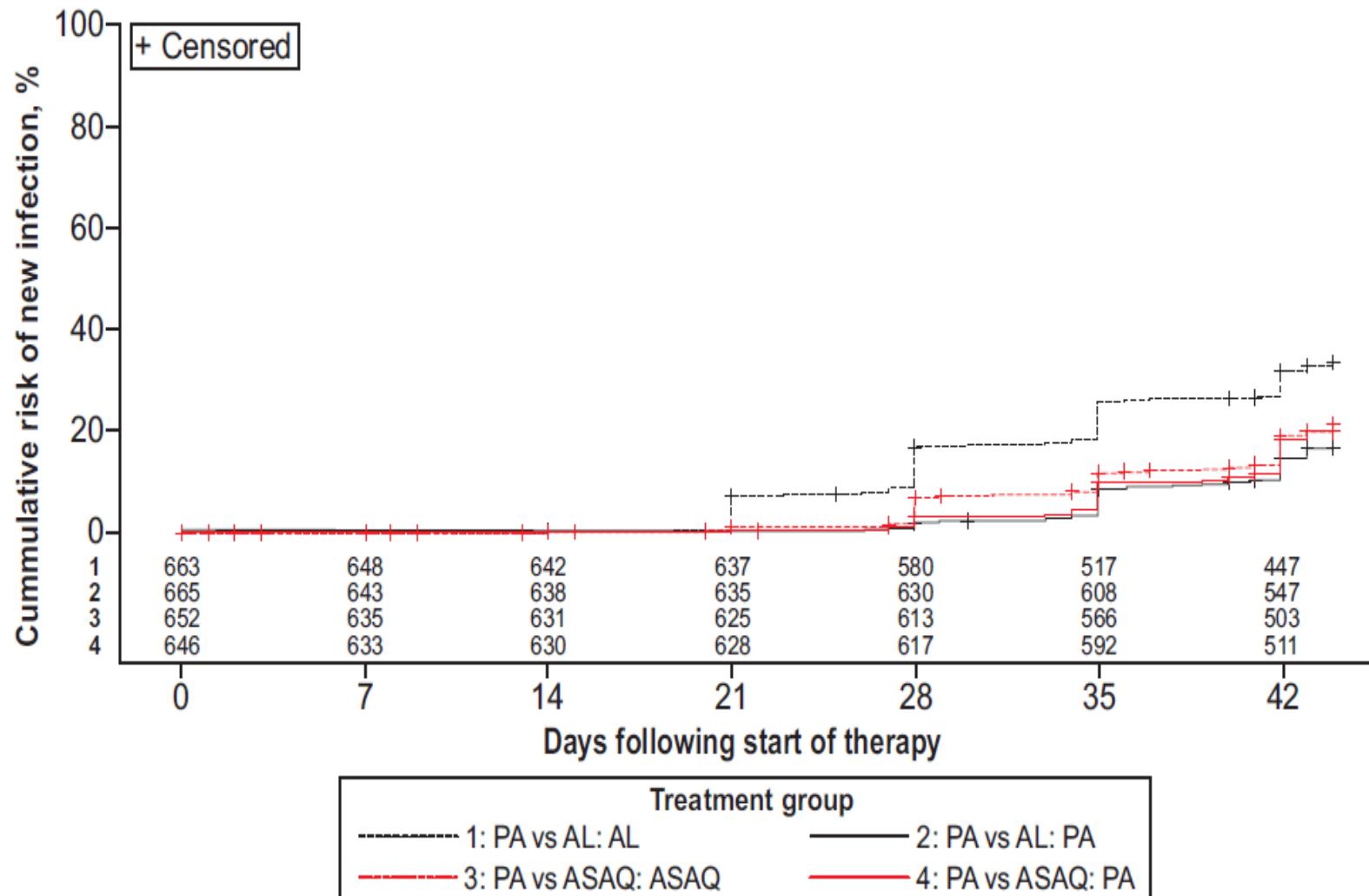
24.1 – 24.5

Treatment episode: 1



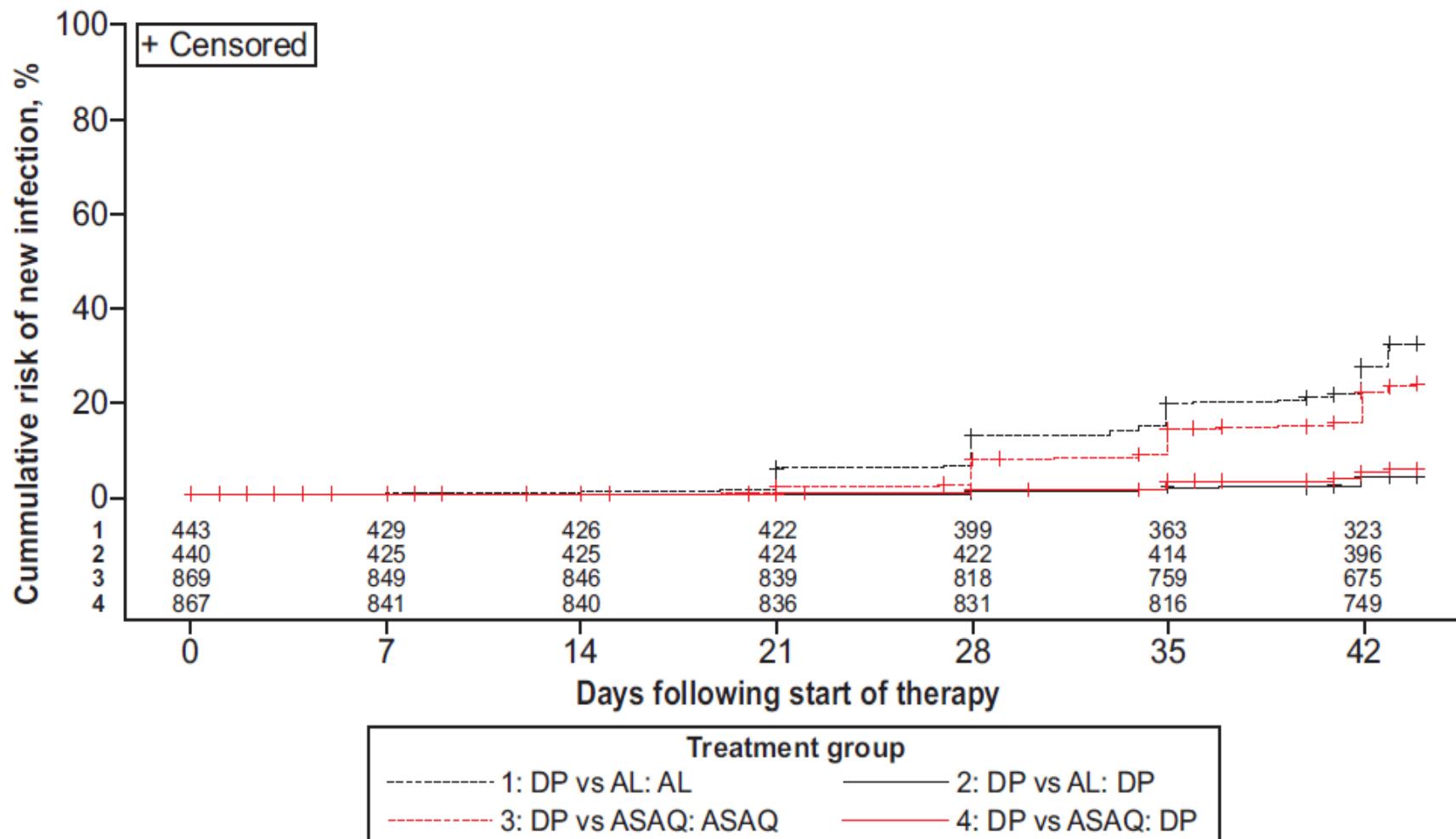
# Temps à la nouvelle infection (*P. falciparum*) pour le premier épisode de paludisme (Population intention-de-traiter)

## A) Pyronaridine-artesunate versus comparators



# Temps à la nouvelle infection (*P. falciparum*) pour le premier épisode de paludisme (Population intention-de-traiter)

## B) Dihydroartemisinin-piperaquine versus comparateurs



# Jour 28 et Jour 42 Efficacité non corrigée sur le paludisme non-falciparum (Population per-protocole et intention-de-traiter).

## Pyronaridine artesunate vs comparateurs

Species	Population	Comparison →	PA versus AL		PA versus ASAQ	
			Outcome	PA	AL	PA
<i>P. ovale</i>	Per-protocol	Day 28 ACPR (%)	15/15 (100)	12/12 (100)	21/21 (100)	8/8 (100)
		Day 42 ACPR (%)	11/13 (84·6)	10/12 (83·3)	18/19 (94·7)	8/8 (100)
	Intention-to-treat	Day 28 ACPR (%)	15/15 (100)	12/13 (92·3)	21/21 (100)	9/9 (100)
		Day 42 ACPR (%)	12/15 (80·0)	10/13 (76·9)	18/21 (85·7)	8/9 (88·9)
<i>P. malariae</i>	Per-protocol	Day 28 ACPR (%)	32/32 (100)	37/37 (100)	61/61 (100)	39/39 (100)
		Day 42 ACPR (%)	27/31 (87·1)	30/36 (83·3)	54/58 (93·1)	32/38 (93·1)
	Intention-to-treat	Day 28 ACPR (%)	32/32 (100)	37/38 (97·4)	61/62 (98·4)	40/40 (100)
		Day 42 ACPR (%)	27/32 (84·4)	30/38 (78·9)	55/62 (88·7)	34/40 (85·0)

# Jour 28 et Jour 42 Efficacité non corrigée sur le paludisme non-falciparum (Population per-protocole et intention-de-traiter).

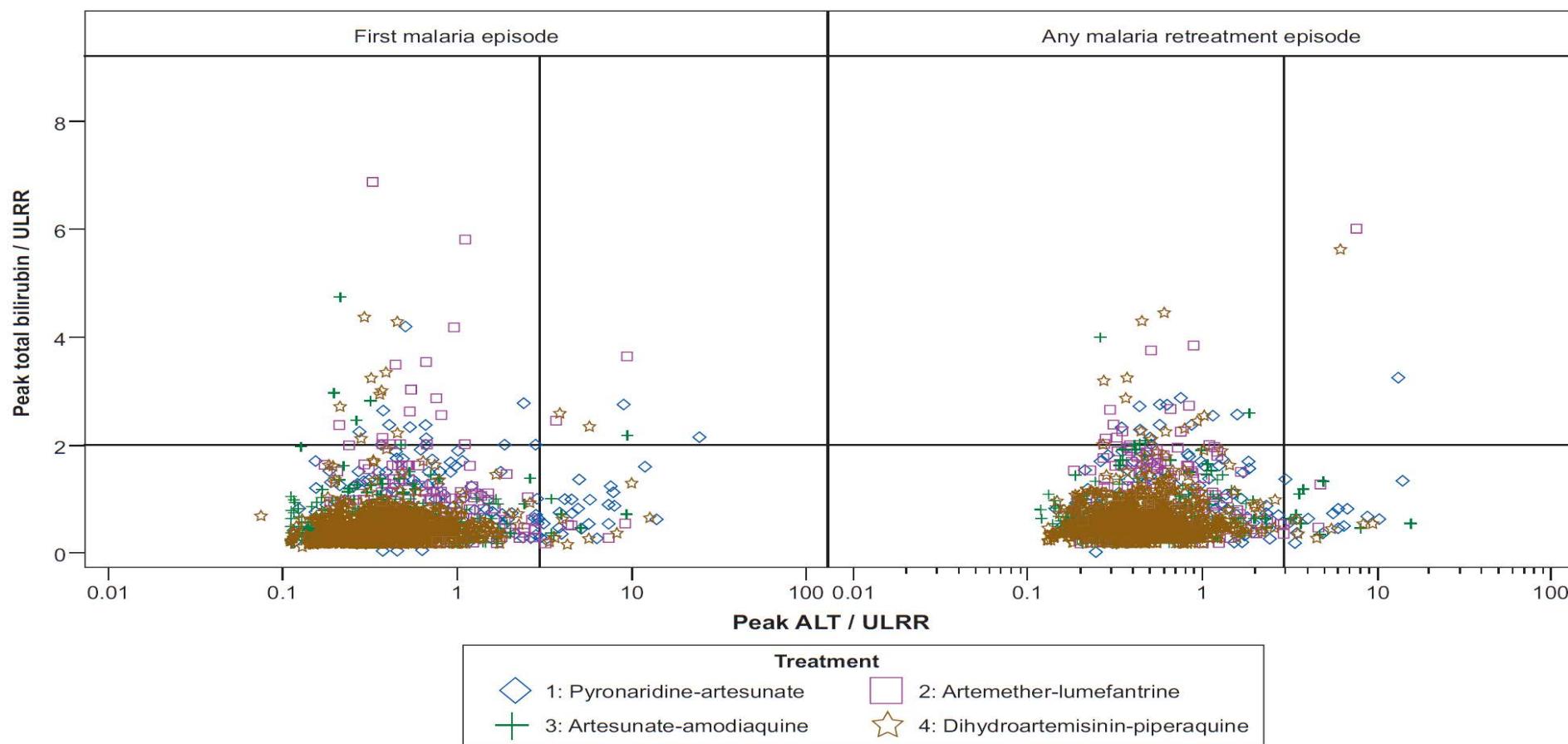
## Dihydroartemisinine piperaquine vs comparateurs

Species	Population	Comparison →	DP versus AL		DP versus ASAQ	
			Outcome	DP	AL	DP
<i>P. ovale</i>	Per-protocol	Day 28 ACPR (%)	5/5 (100)	17/17 (100)	23/23 (100)	21/21 (100)
		Day 42 ACPR (%)	5/5 (100)	10/16 (62·5)	21/21 (100)	21/21 (100)
	Intention-to-treat	Day 28 ACPR (%)	5/5 (100)	17/17 (100)	23/24 (95·8)	22/22 (100)
		Day 42 ACPR (%)	5/5 (100)	10/17 (58·8)	22/24 (91·7)	21/22 (95·5)
<i>P. malariae</i>	Per-protocol	Day 28 ACPR (%)	19/19 (100)	15/15 (100)	82/82 (100)	68/69 (98·6)
		Day 42 ACPR (%)	17/17 (100)	9/12 (75·0)	77/78 (98·7)	57/67 (85·1)
	Intention-to-treat	Day 28 ACPR (%)	19/20 (95·0)	16/18 (88·9)	82/85 (96·5)	70/72 (97·2)
		Day 42 ACPR (%)	17/20 (85·0)	11/18 (61·1)	78/85 (91·8)	59/72 (81·9)

# Patients avec Evènements Indésirables toute cause confondue et durant tous les épisodes suivis de paludisme

Evènements	PA versus AL		PA versus ASAQ		DP versus AL		DP versus ASAQ	
	PA	AL	PA	ASAQ	DP	AL	DP	ASAQ
indésirables, (%)	(N=673)	(N=671)	(N=669)	(N=668)	(N=448)	(N=448)	(N=892)	(N=891)
patients								
Tout	55.4	61.3	54.4	58.5	54.0	50.4	50.2	45.6
Lié au médicament	30.2	32.8	20.6	31.3	31.7	22.1	23.0	23.0
Sérieux lié au médicament	0.4	0.3	0.6	0.3	0.2	0	0.4	0.1
Neutropénie	8.3	9.5	0	0	15.0	15.8	0	0
Vomissement	3.4	2.5	5.7	8.7	2.7	1.3	6.5	9.2
Elevation ALAT	5.2	1.6	1.6	0.6	1.3	2.0	1.5	1.3
Prolongation QTc	8.2	14.8	5.1	13.6	15.8	8.0	28.1	21.9
Hypercreatinitinémie	6.8	7.6	0.1	0.3	13.6	12.3	0.1	0.2

# Incidence Hepatotoxicité



Defined as ALT >5xULN or Hy's criteria: ALT or AST >3xULN and total bilirubin >2xULN

# Causes de décès

Produit	Cause	Relation au médicament
PA	Accident de circulation	Non lié
	Accident: tombé d'arbre de mangue	Non lié
	Infection non connue	Non lié
	Virus Ebola	Non lié
AL	HIV (Pneumopathie).	Non lié
	Accident: tombé dans un puits	Non lié
ASAQ	Accident: tombe dans une rivière	Non lié
DP	Cause inconnue à 116 jours après le médicament antipaludique	Non lié
	Intoxication alimentaire	Non lié

PA, pyronaridine-artesunate; AL, artemether-lumefantrine; ASAQ, artesunate-amodiaquine; DP, dihydroartemisinin-piperaquine.

# Resumé évènement indésirable

- Similaire pour l'ensemble des évènements
- Evènements indépendants de traitements répétés
- PA, Légèrement plus d'élévation de transaminases hépatiques avec PA mais n'augmente pas avec le traitement répété
- Prolongation de QT relativement plus fréquente pour DHA & ASAQ mais pas d'importance clinique

# Conclusions

- Tous les 4 médicaments sont assez bien tolérés
- Au total, les 4 médicaments sont efficaces
- **L'efficacité de Pyronaridine-artesunate & Dihydroartemisinin-piperaquine**, 28 jours et 42 jours n'était pas inférieure à celle de l'Artemether lumefantrine ou de l'artesunate amodiaquine
- Moins de cas de re-infection avec **la Pyronaridine-artesunate ou Dihydroartemisinin-piperaquine par rapport à AL**

**Cette étude a démontré une très grande efficacité de Pyronaridine-artesunate et de Dihydroartemisinin-piperaquine pour le traitement de paludisme simple en Afrique de l'Ouest et ont moins de taux de re-infection dans les 6 semaines suivant le traitement et ces médicaments doivent être considérés dans la diversification des CTA dans cette région**

# Deux publications majeures déjà faites dans Lancet & d'autres sont en cours...

## **Safety and efficacy of retreatments with pyronaridine-artesunate in African patients with malaria: a substudy of the WANECAM randomised trial**

*Issaka Sagara, Abdoul Habib Beavogui, Issaka Zongo, Issiaka Soulama, Isabelle Borghini-Führer, Bakary Fofana, Daouda Camara, Anyiré kun F Somé, Aboubacar S Coulibaly, Oumar B Traore, Niawanlou Dara, Moïse J T Kabore, Ismaila Thera, Yves D Compaoré, Malick Minkael Sylla, Frederic Nikiema, Mamadou Saliou Diallo, Alassane Dicko, Jose Pedro Gil, Steffen Borrman, Stephan Duparc, Robert M Miller, Ogobara K Doumbo, Jangsk Shin, Anders Bjorkman, Jean-Bosco Ouedraogo, Sodiomon B Sirima, Abdoulaye A Djimdé*

*The Lancet Infectious Diseases, 2015*

[Lancet](#). 2018 Apr 7;391(10128):1378-1390. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30291-5. Epub 2018 Mar 29.

**Pyronaridine-artesunate or dihydroartemisinin-piperaquine versus current first-line therapies for repeated treatment of uncomplicated malaria: a randomised, multicentre, open-label, longitudinal, controlled, phase 3b/4 trial.**

[West African Network for Clinical Trials of Antimalarial Drugs \(WANECAM\)](#).

# Remerciements

- MRTC, USTTB, Bamako, Mali
- CNRFP, Ouagadougou, Burkina Faso
- IRSS, Bobo Dioulasso, Burkina Faso
- CNFRSR, Mafèrinyah, Guinée
- MRC Gambia, The Gambia
- URM, Université Claude Bernard, Lyon, France (S Picot)
- MRU, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (Björkman A & Gil P)
- LSHTM, London, United Kingdom (Sutherland C)
- University of Tübingen, Germany (Borrmann S)

*Toutes les communautés  
Équipes respectives  
Gouvernements respectifs*