

Place de la Tafénoquine dans la chimio prophylaxie du paludisme

Pr C. Rapp

Hôpital Américain de Paris, Neuilly-Sur-Seine

HIA Bégin, Saint-Mandé

Président de la SMV



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : RAPP christophe

Titre : Tafenoquine

- | | | |
|--|---|---|
|  Consultant ou membre d'un conseil scientifique | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
|  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |

Chimioprophylaxie du paludisme en 2022

- Complémentaire de la protection personnelle anti-vectorielle (PPAV) dans les situations à risque modéré ou élevé de paludisme
- Cible *P. falciparum*, espèce qui tue (8 décès en France en 2021)
- Molécules utilisées, inactives sur les formes dormantes« hypnozoïtes de *P. vivax* et *P. ovale*
- Problèmes de tolérance, d'observance et de résistance

Chimioprophylaxie du paludisme en 2022

France et Europe

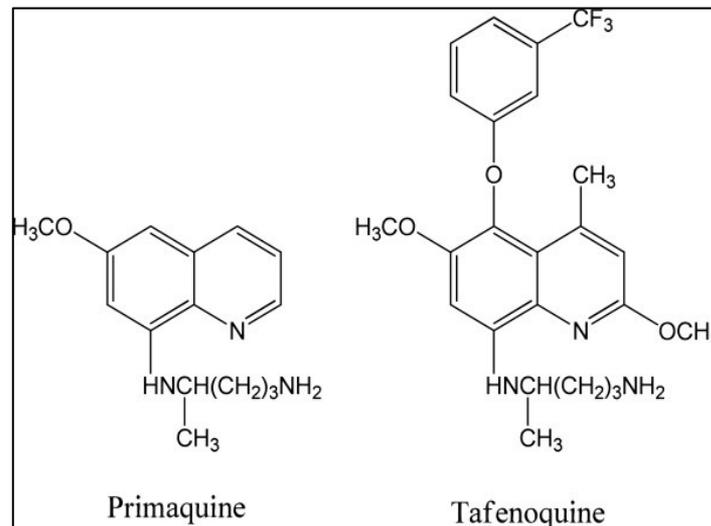
- **Atovaquone-proguanil, Doxycycline**
- Méfloquine
- Chloroquine : stop fin 2022, non recommandée BEH 2022

USA et Australie (2018)

Idem + Primaquine + Tafénoquine

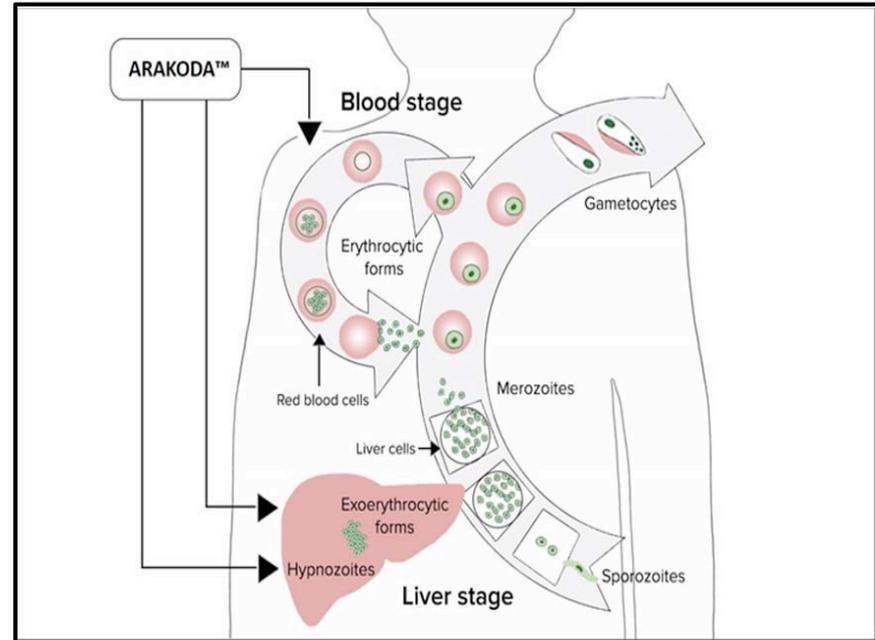
Tafénoquine

- Walter Reed Hospital, 1978
- Amino-8-quinoléine
- Absorption lente et pic plasmatique 12h
- **Demi-vie longue 15 jours ++**
- excrétion urinaire lente
- **Métabolisation en quinone TQ (CYP2D6)**



Tafénoquine

- Efficace sur plasmodium spp dont *P. vivax*
- Efficacité > PQ sur *P. vivax* et *P. falciparum*
Activité sur stades pré-érythrocytaires X 3
Activité sur schizontes érythrocytaires X 10
Activité sur gamétocytes identique
- Schéma simple **hebdomadaire**
- Tolérance satisfaisante
- Absence de résistance



Tafénoquine : deux indications distinctes

Cure radicale *P. vivax* et *P. ovale*

- Krintafel (USA)
- Kozenis (Australie)
- Dose unique de 300 mg après tt schizonticide
- Adultes > 16 ans

Chimioprophylaxie du paludisme

- **Arakoda (USA), FDA 2018**
- Kodatef (Australie)
- G6PD normal (> 70 %)
- Adultes > 18 ans



Tafénoquine et chimioprophylaxie de l'adulte - efficacité

Serial no	Study design	Study site	Study participant	Outcome measure	Intervention arms	Efficacy/relapse rate (95% CI), n	References
1	Randomized, placebo-controlled, double-blind ^a human challenge model	Experimental study: USA	Six normal volunteers	Rate of positive blood smears in 65 d (<i>P. falciparum</i>)	TQ 600 mg single dose Placebo	25% (0–67.4), 4 100%, 2	89
2	Randomized, double-blind, placebo-controlled chemoprophylaxis trial	Ghana	509 health volunteers	Protective efficacy relative to placebo in 16 wks (4 wks after the last dose; <i>P. falciparum</i>)	TQ 200 mg/d for 3 d + weekly TQ 100 mg/d for 3 d + weekly TQ 50 mg/d for 3 d + weekly TQ 25 mg/d for 3 d + weekly MQ 250 mg weekly Placebo	85.6% (76.2–91.6), 91 87.2% (78.3–92.7), 94 84.4% (74.8–90.7), 91 31.8% (20.2–43.4), 93 85.7% (71.9–93.3), 46	90
3	Double-blind, placebo-controlled, randomized study	Kenya	225 health volunteers	Protective efficacy relative to placebo in 13 wks (1 wk after the last dose; <i>P. falciparum</i>)	TQ 400 mg/d for 3 d + weekly TO 400 mg/d for 3 d TQ 200 mg for 3 d + weekly Placebo	89% (77–95), 57 68% (53–79), 54 86% (73–93), 53	91
4	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	Thailand	205 participants	Rate of positive blood smears during 6 months (<i>P. vivax</i> and <i>P. falciparum</i>)	TQ 400 mg/d for 3 d +400 mg monthly Placebo	1% (0–3.0), 96 ^b 32.6% (23–42.2), 92 ^c	98
5	Randomized, placebo-controlled study	Gabon	410 Gabonians	Rate of positive blood smears by day 77 (<i>P. falciparum</i>)	TQ 250 mg/d for 3 d TQ 125 mg/d for 3 d TQ 62.5 mg/d for 3 d TQ 31.3 mg/d for 3 d Placebo	0%, 84 1.3% (0–3.8), 79 3.5% (0–7.4), 86 20.3% (11.4–29.2), 79 17.1% (8.9–25.2), 82	92
6	Randomized, double-blind, controlled Phase III study	East Timor	654 Australian soldiers	Rate of positive vivax blood smears in 6 months	TQ 200 mg/d for 3 d + weekly MQ 250 mg/d for 3 d + weekly	0.9% (0.07–1.7), 492 0.7% (0–1.98), 162	93

Notes: ^aTQ concentration in the oligosymptomatic case was one half of that in the protected individuals. ^bOne vivax case. ^c30 cases, 21 vivax and eight falciparum cases and one mixed infection.

Abbreviations: TQ, tafénoquine; 95% CI, 95% confidence interval; *P. falciparum*, *Plasmodium falciparum*; wk, week; d, day; MQ, mefloquine; *P. vivax*, *Plasmodium vivax*.

Tafénoquine et chimioprophylaxie de l'adulte - Tolérance

- Etude des EI dans 5 études (1 chez des militaires) dont un groupe méfloquine, 1 gpe placebo (exclusion de déficit en G6PD)
- Population de 17 à 69 ans , 829 TQ, 309 MQ et 295 placebo

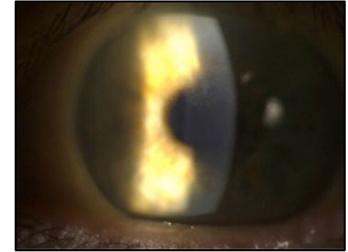
Taux d'EI : 80,6 % (méfloquine), 64,1 % (placebo), 67,6 % (TQ) et 95 % (TQ ,militaires)

- EI > 1 % : diarrhées, nausées, vomissements, lombalgies, rhinopharyngites
- EI neuro dont trouble du sommeil = 66 / 1332, surtout chez militaires++
- Taux d'arrêt de la TQ : 1 à 2,4 %
- EI proches de la PQ (digestifs) dont méthémoglobinémie asymptomatique

Tafénoquine et chimioprophylaxie de l'adulte - Tolérance

- TQ et complications oculaires

Mild vortex keratopathy was detected in 93% of tafenoquine users but none of the mefloquine subjects. The vortex keratopathy was not associated with changes in visual acuity and was fully resolved by 1 year.



Nasveld PE et al, AAC 2010
Leary KJ et al. AM J trop Med Hyg 2009

- TQ et allongement de l'intervalle QT

- Etude DETECTIVE : 2 % vs 8 % PQ ou 4 % CQ
- Etude à 1200 mg sans modification du QT

Drug Safety

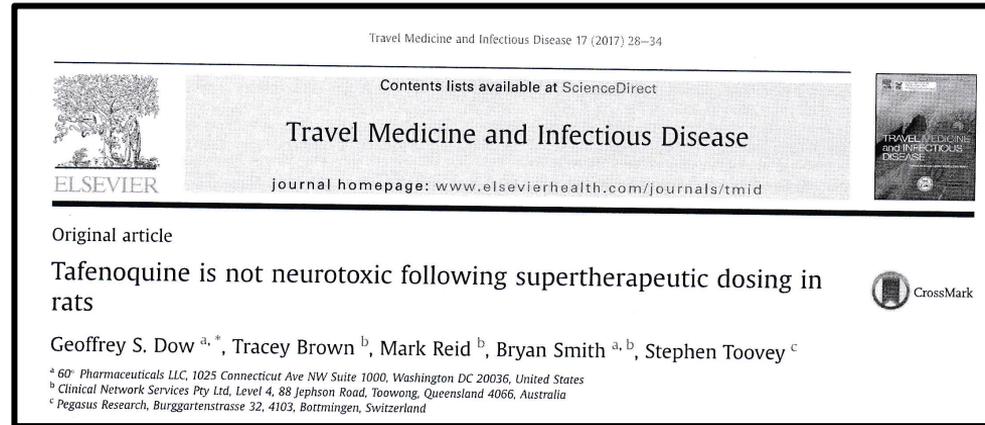
ACCP
American College of Clinical Pharmacology

The Journal of Clinical Pharmacology
Safety 995-1000
© 2014 The Authors. The Journal of
Clinical Pharmacology published by
Wiley Periodicals, Inc. on behalf of
The American College of Clinical
Pharmacology
DOI: 10.1002/jcp.302

**Tafenoquine at Therapeutic Concentrations
Does Not Prolong Fridericia-Corrected QT
Interval in Healthy Subjects**

Justin A. Green, MD¹, Apurva K. Patel, MS², Bela R. Patel, PhD³, Azra Hussaini, MD⁴,
Emma J. Harrell, BSc⁵, Mirna J. McDonald, MSc⁶, Nick Carter, MSc⁷,
Khadeeja Mohamed, MSc¹, Stephan Duparc, MD³, and Ann K. Miller, PhD³

Tafénoquine et chimioprophylaxie de l'adulte - Tolérance



- TQ et effets indésirables neurologiques

modèle animal = non

in vivo: absence de signal, tolérance neurologique > méfloquine

Tafénoquine et recommandations

CPAP : uniquement aux USA et en Australie

- Adulte > 18 ans
- Toutes régions d'endémie palustre
- Toutes espèces plasmodiales
- Durée de prescription : 6 mois *

* *Dossier enregistrement FDA*



Tafénoquine - schéma thérapeutique

- Avant le séjour : **dose de charge** de 200 mg pdt les 3 jours qui précède le voyage
- Pendant le séjour : **dose hebdomadaire** de 200 mg débutée 7 jours après la dernière prise de dose de charge (**dose de maintenance**)
- Au retour : une **dose finale** de 200 mg 7 jours après la dernière dose hebdomadaire

« Prise au cours d'un repas »

Tafénoquine et contre - indications

- Hypersensibilité aux amino 8 quinoléines
- Déficit en G6PD ** ou statut G6PD inconnu
- Grossesse : non recommandé, test avant TT et contraception efficace pour 3 mois
- Allaitement si statut G6PD de l'enfant inconnu ou déficient
- ATCD de troubles psychotiques ou symptômes psychotiques
- Age < 18 ans**

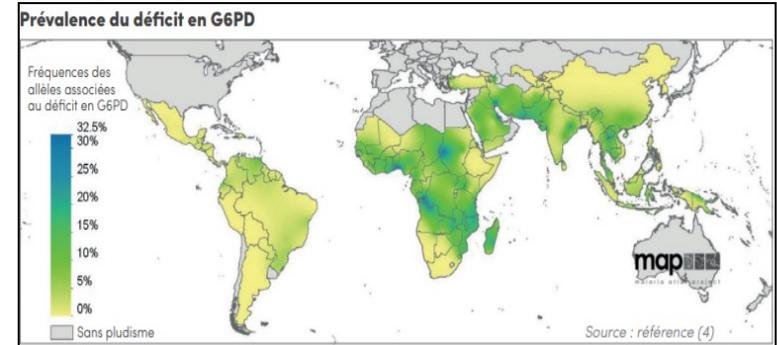
Tafenoquine et interactions médicamenteuses

Peu d'interactions médicamenteuses

- Metformine
- Cisplatine
- Oxaliplatine

Tafénoquine et déficit en G6PD

- Complexe, le déficit en G6PD étant un trouble lié à l’X, les hommes n’ont qu’un seul allèle associé, tandis que les femmes en possèdent deux, plus de 180 variants connus.
- Les déficits en G6PD sont moins fréquents en Amérique du Sud que dans la plupart des régions du monde.
- Le variant B est le plus dangereux
- **Tests enzymatiques impératifs** (tests qualitatifs non validés pour TQ)



GÉNOTYPE	SEXE	ACTIVITÉ DE L'ENZYME G6PD*	PHÉNOTYPE
XY – type sauvage	Homme	Normale	Normal
X*Y – hémizygote		<30 % de la normale	Déficient
XX – type sauvage	Femme	Normale	Normal
X*X* – homozygote		<30 % de la normale	Déficient
X*X – hétérozygote		<30 % de la normale	Déficient
X*X – hétérozygote		30 %–80 % de la normale	Intermédiaire
X*X – hétérozygote		>80 % de la normale	Normal

* On considère qu'une activité de la G6PD dans la population d'érythrocytes supérieure à 30 % par rapport au confère un risque acceptable en présence de doses thérapeutiques normales de primaquine chez des patient G6PD normale. Cette valeur repose sur les paramètres de détection du Fluorescent spot test qui permet de l'adénine dinucléotide phosphate (NADPH) et qui est largement utilisé dans des situations opérationnelles, pour décisions thérapeutiques et la sélection des patients à inclure dans les essais cliniques (10).

Tafénoquine et déficit en G6PD

Eligibilité à la tafénoquine selon le sexe et le statut G6PD

Statut G6PD	Dosage quantitatif G6PD	Prophylaxie causale
Phenotype G6PD normal	Homme, supérieure à 70 %	OK
	Femme, supérieure à 70 %	OK
Phénotype G6PD anormal	Femme, 30 à 70 %	NON
	Homme, inférieur à 30 %	NON
	Femme, inférieur à 30 %	NON

Avantages et inconvénients de la tafénoquine

Avantages

- Toutes zones d'endémie palustre
- Schéma simple hebdomadaire
- Option possible si séjour court
- Une seule dose au retour de voyage

Inconvénients

- Non utilisable chez l'enfant
- CI si grossesse et allaitement
- CI si déficit en G6PD
- Coût élevé (aux USA, 4 X MQ ou 8 X doxy)

Comparaison Primaquine - Tafénoquine

	Primaquine	Tafénoquine
Dose	journalière	hebdomadaire
Grossesse	Non	Non
Déficit en G6PD	Non	Non
Enfants	Oui (> 6 mois)	Non
Résistance	Non	Improbable
CyP2D6 dépendant	Oui	Non à priori

Tafénoquine et questions non résolues

- Dosage G6PD impératif :

Acceptabilité et faisabilité ?

Coût, remboursement ?

- Absence de données actuelles chez les enfants (en cours)
- Absence de données dans la population des déficients en G6PD
- Incertitudes sur dépôt de dossier d'enregistrement Européen en CPAP ?