Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in the Democratic Republic of the Congo

VOLUME II

Marie Akatshi Onyamboko

Kellogg College

Nuffield Department of Medicine

University of Oxford

A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy (Clinical Medicine)

Hilary Term 2016

Table of contents

APPENDIX A. ACT Trial

1. Ethical approval OXTREC

Oxford Tropical Research Ethics Committee

University of Oxford
Room 8, Manor House
The John Radcliffe, Headington, Oxford OX3 9DZ
tel. +44 (0) 1865 743005, fax +44 (0) 1865 743 002
e-mail: Fiona.Goulthorp@admin.ox.ac.uk

UNIVERSITY OF OXFORD

Professor N Day
C/o Dr C Fanello
CCVTM
Churchill Hospital
Old Road
Headington
OX3 7LJ

6th April 2011

Dear Professor Day

Full Title of Study: A randomised study to assess the efficacy and tolerability of 3 ACTs in the Democratic Republic of Congo (DRC)

OXTREC Reference: 11-11

Thank you for your letter 30th March 2011, in which you have responded to the committee's request for further clarification and amendments, and the inclusions of the revised protocol and ICF, now version 1.1, dated 30.03.2011.

I am therefore happy as Chairman for OXTREC to give approval for this study.

OXTREC are grateful for annual and end of study reports for this study.

Yours sincerely,

Richard Mayon-White

Dr Richard Mayon-White

OXTREC Chair

2. Ethical approval OXTREC Amendment

Oxford Tropical Research Ethics Committee

University of Oxford
Joint Research Office, Block 60
Churchill Hospital Oxford OX3 7LE
Tel. +44 (0) 1865 (5)72228 fax +44 (0) 1865 (5)72224
E-mail: fiona.goulthorp@admin.ox.ac.uk

UNIVERSITY OF OXFORD

Professor N Day
C/o Dr C I Fanello
Director of Mahidol Research Unit
Faculty of Tropical Medicine
Mahidol University
60th Anniversary Chalermprakiat Building
420/6 Rajwithi Road
Bangkok 10400

12th March 2012

Dear Dr Fanello

Full Title of Study: A randomised study to assess the efficacy and tolerability of 3 ACTs in The Democratic Republic of Congo (DRC)

OXTREC Reference: 11-11

Thank you for your email 8th March 2012, notifying OXTREC of the amendment to the protocol, now version, 1.2 dated October 2011, and copy of approval letter from local ethics committee.

I am happy to be able to take Chairman's action and approve this amendment.

Yours sincerely,

pp

Dr Richard Mayon-White
OXTREC Chair

Direct Line Tel: +44 (0)1865 (5)72224
Fax: +44 (0)1865 (5)72228 Email: fiona.goulthorp@admin.ox.ac.uk Web: www.admin.ox.ac.uk/rso/

3. Ethical approval KSPH ACT trial

République Démocratique du Congo
Ministère de l'Enseignement Supérieur et Universitaire
UNIVERSITE DE KINSHASA
ECOLE DE SANTE PUBLIQUE
COMITE D'ETHIQUE

No d'Approbation : ESP/CE/..015...

Kinshasa, le 21 AVR. 2011

A Madame l'Investigateur Principal
de l'étude
République Démocratique du Congo

Objet : Décision du Comité d'Ethique sur l'étude intitulée : «Etude randomisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 ACTs en République Démocratique du Congo (RDC)»

Madame l'Investigateur Principal,

Le Comité d'Ethique de l'Ecole de Santé Publique de l'Université de Kinshasa a bien reçu le protocole dont le titre est repris en marge et nous vous remercions.

Le Comité d'Ethique a examiné le protocole susmentionné selon les normes d'éthique nationales sur les études impliquant les êtres humains. Ainsi, cette étude peut être exécutée pour la période d'une année, allant du 20 avril 2011 au 19 avril 2012.

Veuillez agréer, Madame l'Investigateur Principal, l'expression de notre considération distinguée.

ESP UNIKIN COMITE D'ETHIQUE

Prof. Dr KIYOMBO MBELA

Le Président du Comité d'Ethique

4. **Ethical approval KSPH Amendment**

REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO
Ministère de l'Enseignement Supérieur, Universitaire et Recherche Scientifique
Université de Kinshasa
ECOLE DE SANTE PUBLIQUE
COMITE D'ETHIQUE

No d'Approbation: ESP/CE/048/2012

Kinshasa, le 7 mai 2012.

A Madame l'Investigateur Principal de l'Etude ACTs
Ecole de Santé Publique/Université de Kinshasa
à Kinshasa/Lemba

Objet : Décision du Comité d'Ethique sur les amendements au protocole de l'étude intitulée : Etude randomisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 ACTs en RDC

Madame,

Nous avons bien reçu les amendements au protocole de l'étude susmentionnée et vous en remercions.

Le Bureau du Comité d'Ethique a examiné ces amendements. Etant donné qu'ils n'augmentent pas les risques pour les sujets de l'étude, il approuve ces amendements et vous autorise à poursuivre l'étude conformément à la lettre d'approbation n°ESP/CE/051/11.

Veuillez agréer, Madame l'Investigateur Principal, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Prof. Bongopasi Make Sangol
Vice-Président du Comité d'Ethique

Université de Kinshasa Faculté de Médecine : B.P 11850 Kin I.

5. Informed Consent and Patient Information Sheet (French version)

Version #1.1 (30/03/2011)

École de Santé Publique de Kinshasa, Université de Kinshasa (RDC)
Université d'Oxford (UK)

TITRE DE L'ETUDE
Monitorage de l'efficacité du traitement anti malarien en RDC

OXTREC REF 11-11
Investigateur Principal en RDC:
Prof. Antoinette Tshefu, MD, PhD.,
École de Santé Publique de Kinshasa, Université de Kinshasa, RDC
Numéro de contact 081-015-6910; e-mail antoshe@yahoo.com

Personne Indépendante à l'étude pouvant être contactée par le patient:
Prof. Kiyombo Mbela, Président of the KSPH IRB,
Numéro de contact 081-518-6872; e-mail kiyombo@yahoo.com

GENERALITES SUR LA RECHERCHE POUR LE PARTICIPANT et FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Prière de lire les informations générales et le formulaire de consentement éclairé attentivement. Les informations générales vous expliquent vos droits et responsabilités. *Si vous avez des questions concernant l'étude, prière de ne pas hésiter à les poser à n'importe quel des docteurs de l'étude. Avant que vous ne décidiez, il est important que vous compreniez pourquoi la recherche est en train d'être menée et qu'est-ce que ça implique. Il vous sera donné une copie des informations générales et du document signé à ramener avec vous à la maison.*

INFORMATION GENERALES

Aujourd'hui, il est vous est demandé de permettre à votre enfant (enfant sous tutelle dans le cas d'un tuteur légal) de participer à cette étude parce qu'on lui a diagnostiqué une malaria non compliquée.

BUT DE L'ETUDE

Nous sommes en train de conduire une étude de recherche pour comparer différent médicaments utilisés pour le traitement de la malaria non compliquée. Les médicaments que nous étudions sont: la dihydroartemisinin-piperaquine, l'artemether-lumefantrine et l'amodiaquine-artesunate. Ces médicaments sont tous actifs contre la malaria et sont actuellement utilisés dans plusieurs pays du monde.
L'Amodiaquine-artésunate est le traitement de choix pour la malaria non compliquée en RDC. Avec cette étude, nous voulons déterminer si les nouveaux traitements sont équivalent ou meilleurs que le traitement standard pour soigner/guérir la malaria dans notre pays.

COMMENT L'ETUDE EST ORGANISEE

L'enfant sous votre tutelle sera traité pour la malaria par l'un des médicaments ci-dessus. Apres le traitement, votre enfant sera suivi activement pendant 42 jours pour voir si l'infection malarienne est complètement soignée/guérie ou jusqu'au moment où vous ou le médecin de l'étude, décidiez que l'enfant ne devra plus participer à l'étude. Le médicament d'étude que votre enfant recevra lui sera alloué par un processus de randomisation. La randomisation signifie que votre enfant recevra un des trois médicaments par le seul fait du hasard et que le staff de l'hôpital ne saura pas ou ne décidera pas à l'avance de ce traitement. Si à un quelconque moment votre enfant n'est pas tout à fait guéri par les médicaments d'étude, le médecin le/la soignera avec un traitement différent et il/elle recevra une prise en charge médicale appropriée. Le médecin, à travers l'étude, fera toujours ce qui est dans le meilleur intérêt de l'enfant.

DUREE DE PARTICIPATION

La procédure de sélection prendra approximativement 1 heure. Si votre enfant est éligible, il/elle restera 3 jours à l'hôpital et sera suivi(e) hebdomadairement pendant 42 jours après sa sortie de l'hôpital.

NOMBRE DE PERSONNES PARTICIPANT A L'ETUDE

Si vous accepter, votre enfant sera l'un des 684 patients qui participerons à cette étude.

PROCEDURES

Les médecins de l'étude examineront votre enfant aujourd'hui. Si votre enfant est éligible pour l'étude, il/elle sera hospitalisé pour 3 jours et pendant ce temps sera soignée contre la malaria avec un des médicaments de l'étude. Une petite quantité (quelques gouttes) de sang sera prise par une piqure au doigt et sera examinée pour rechercher la présence des parasites de la malaria ; et séchée sur papier filtre pour des tests de laboratoire ultérieurs. Une petite quantité de sang veineux sera aussi prise pour d'autres tests de laboratoire dont les résultats seront utilisés par le docteur pour soigner votre enfant. Le volume maximal de sang prélevé le premier jour sera de 15 ml (Equivalent a une cuiller à café).Par la suite, quelques gouttes de sang seront suffisantes pour rechercher les parasites de la malaria.
Il vous sera demandé de revenir à la Clinique avec votre enfant toutes les semaines pour un total de six fois (au jour 7, 14, 21, 28, 35,42), ainsi, le succès du traitement pourra être évalué. A chacune des visites de suivi, votre enfant sera examiné par les médecins de l'étude et quelques gouttes de sang seront prélevées par piqure au doigt pour rechercher les parasites de la malaria et le reste pour conserver sur papier. La visite prendra à peu près une heure. Au cas où vous ratez un rendez-vous, le staff médical vous contactera ou visitera votre enfant à votre domicile pour savoir pourquoi vous avez raté le rendez-vous et amènerons votre enfant à la Clinique pour évaluation. Si, à un quelconque moment, le traitement donné à votre enfant semble ne pas bien marcher, il vous est demandé de nous contacter ou de venir directement au centre de recherche. Il y aura quelqu'un de l'étude à la clinique d'étude tous les jours. Toutes les fois que votre enfant sera malade pendant les prochains 42 jours, vous pouvez venir avec lui à la clinique pour évaluation. Il vous sera donné le numéro de téléphone de la personne responsable de l'étude que vous pourrez appeler si vous avez n'importe quelle question.

RISQUES ET INCONFORTS
Des effets secondaires suivant le traitement avec les médicaments de l'étude peuvent survenir. Généralement il est attendu que les effets secondaires (comme les nausées, maux de tête et vertiges) soient moyens et de courte durée. Votre enfant sera suivi étroitement après avoir reçu le traitement contre la malaria pour la survenue d'un quelconque effet secondaire du médicament et il recevra la prise en charge médicale appropriée pour tout problème qui pourrait survenir pendant le cours de l'étude. Les risques de prélever le sang d'une piqure au doigt incluent un inconfort temporaire dû à l'aiguille et une contusion. Le sang de votre enfant sera prélevé par un technicien de laboratoire expérimenté pour prévenir et/ou limiter ces problèmes. La quantité de sang retirée est trop faible pour affecter la santé de votre enfant.

BENEFICES
Votre enfant recevra une prise en charge clinique des médecins et infirmières faisant partie du staff du projet dans la Clinique de recherche. Cela inclus la prise en charge lors des visites maladies non programmées. Le bénéfice potentiel pour votre enfant est que le traitement qu'il reçoit peut s'avérer être plus efficace que les autres médicaments de l'étude ou que des autre traitements disponibles. Les connaissances gagnées lors de cette étude aideront votre pays dans la détermination du meilleur traitement pour la malaria non compliquée dans le futur.

COUTS
Apres l'enrôlement dans cette étude, votre enfant ne sera pas facturée pour les visites cliniques ou le traitement. Votre enfant ne sera pas payé pour sa participation à cette étude. Toutefois, nous rembourserons tout cout de transport survenant du fait des visites cliniques et les repas seront fournis quand votre enfant sera admis pour l'administration du traitement.

PARTICIPATION VOLONTAIRE

La participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous avez le droit de refuser la participation de votre enfant ou de quitter à n'importe quel moment et pour n'importe quelles raisons sans conséquences négatives ou perte de bénéfices dont vous ou votre enfant auriez autrement bénéficié.

ALTERNATIVES A LA PARTICIPATION
Si vous décider que vous ne voulez pas que votre enfant participe à cette étude ou décider de retirer votre enfant de l'étude, ceci n'affectera pas les soins de votre enfant. Vous serez référés au département de consultations externes ou les soins standards sont disponibles. Apres l'évaluation, le médecin peut décider que votre enfant n'est pas éligible pour cette recherche. Si c'est le cas, vous serez référé au staff médical de l'hôpital, ainsi votre enfant recevra les soins appropriés pour sa situation

CONFIDENTIALITE
Toutes les données collectées dans cette étude seront traitées en toute confidentialité par le staff médical. Pour aider dans cette procédure, il sera assigné à votre enfant un numéro d'identification et ce numéro sera utilisé à la place de son nom sur les dossiers médicaux.

UTILISATION DES RESULTATS
Les découvertes de cette étude aideront les médecins à choisir un traitement plus effectif contre la malaria chez les enfants dans votre pays; Aussi, les résultats pourraient être publiés dans un journal/revue médicale. Les participants à l''étude ne seront jamais identifiés par leur noms. Après que l'étude soit finie, vous pourrez solliciter une explication sur les résultats de l'étude.

IMPLICATION DE VOTRE SIGNATURE OU EMPREINTE DIGITALE
Si vous donner votre consentement pour que votre enfant participe à cette étude, vous devez signer ou mettre votre empreinte digitale sur le formulaire de consentement. Votre signature ou empreinte

digitale ci-dessous signifie que vous comprenez les informations qui vous sont données sur la participation de votre enfant à l'étude et les informations données dans le formulaire de consentement. Il vous sera aussi donné une copie de cette documentation pour vous à garder.

TERMES IMPORTANT S

Randomisation: Le mot randomisation signifie que votre enfant sera alloué à un groupe de traitement par hasard. Les médecins ne sauront pas à l'avance à quel traitement votre enfant sera assigné.

Confidentialité: Les Informations sur votre enfant seront manipulées de façon confidentielle. Les informations médicales relatives à la malaria seront collectées sur votre enfant, mais seules les personnes travaillant sur cette étude les verront (y auront accès). A quiconque à qui il sera attribué de réviser cette étude, il sera accordé un accès direct aux enregistrements médicaux de votre enfant, si nécessaire, pour vérifier les procédures d'étude et les données. Les enregistrements seront gardés aussi confidentiels que possible.

Malaria grave: Votre enfant pourrait développer une malaria grave même après avoir reçu le traitement avec les médicaments de l'étude. Si votre enfant montre une quelconque évidence de malaria grave, il/elle sera traité en conséquence.

Risques Inconnus: Les traitements de recherche que nous testons aujourd'hui sont utilisés dans plusieurs pays et sont connus être sur (sans danger). Toutefois, ils pourraient avoir des effets secondaires que personne ne connait encore. Les chercheurs vous feront savoir s'ils ont appris quelque chose qui pourrait vous faire changer d'avis sur la participation de votre enfant à l'étude.

SENTEZ VOUS LIBRE DE POSER VOS QUESTIONS AU STAFF MEDICAL AVANT DE SIGNER ET A N'IMPORTE QUEL MOMENT DE L'ETUDE.

Si vous avez des questions maintenant ou dans le futur, ou si un préjudice lié à l'étude survient, prière de contacter Dr. Antoinette Tshefu (Numéro de contact 081-015-6910) ou **Dr. Marie Onyamboko** (Numéro de contact 099- 002-4201).

Vous pouvez aussi venir aux bureaux du projet situés à l'Hôpital Général de Kinshasa, Pavillon 27, Avenue Tombalbaye 68-78, Kinshasa I-Gombe, RDC.

Toutes les recherches sur les volontaires humains sont passées en revue par un comité d'experts, connus comme Institutional Review Board (IRB) ou comité d'éthique, pour protéger les droits et le bien être de votre enfant. Les informations collectées seront aussi passées en revue par le comité éthique de l'ESP de Kinshasa et celui d'OXTREC pour s'assurer que les droits et bien être de votre enfant sont respectés pendant sa participation à l'étude.

Si vous avez des quelconque questions sur les droits de votre enfant comme participant, prière de contacter le Président du comité éthique à l'ESP, Dr. Kiyombo Mbela Numéro de contact 081 51 86 872 ou kiyombo@yahoo.com .

NOUS VOUS REMERCIONS POUR VOTRE TEMPS. LA COPIE SUPPLEMENTAIRE DE CE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT EST A VOUS A GARDER.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE POUR PARTICIPER A UN PROJET DE RECHERCHE

NUMERO D'ETUDE |__|__|__|__|__|

Titre de l'étude: **Etude randomisée pour évaluer l'efficacité et la tolérabilité de 3 ACTs en République Démocratique du Congo(RDC).**

Investigateur Principal : Prof Antoinette Tshefu, MD, PhD.
École de Santé Publique de Kinshasa, Université de Kinshasa Dr. Tshefu 081-015-6910 antoshe@yahoo.com (e-mail)

Je, ……. Mère/père/représentant légal (âgée de 18 ans ou plus) déclare que j'ai compris les objectifs et buts de cette étude. J'accepte que mon enfant …... âgé de .....ans.....mois, participe à cette étude. Je suis au courant que je peux retirer mon enfant de l'étude à n'importe quel moment sans aucunes conséquences pour mon enfant ou moi-même.

Nom du parent/représentant légal Relation avec le patient

Signature ou empreinte digitale parent/ représentant légal Date/Heure

Nom (majuscules) et signature du témoin au consentement Date/Heure

Nom (majuscule) et signature de la personne obtenant le consentement Date/Heure

6. Informed Consent and Patient Information Sheet (Lingala version)

Version #1.1 (30/03/2011)

Ecole de Santé Publique ya Kinshasa, Iniversite ya Kinshasa (RDC) Iniversite ya Oxford (UK)

NKOMBO YA BOYEKOLI

Koluka koyeba nkisi oyo esalisaka malaria malamu na RDC

OXTREC REF 11-11

Mokonzi ya boyekoli oyo na RDC:

Prof . Antoinette Tshefu, MD, Ph.D.,

Ecole de santé publique ya Kinshasa, Iniversite ya Kinshasa, RDC

Nimero ya telefone 081-015-6910; e-mail antoshe@yahoo.com

Moto oyo azali na boyekoli te, oyo moto ya maladi akoki kosolola na ye:

Prof. Kiyombo Mbela, prezida ya KSPH IRB,

Nimero ya telefone 081-518-6872; e-mail kiyombo@yahoo.com

MAKAMBO YA BOYEKOLI OYO MOTO YA MALADI ASENGELI KOYEBA MPE MOKANDA OYO EMONISI ETE ANDIMI KOSANGANA NA BOYEKOLI OYO BINDIMELA TE

Tosengi yo otanga malamumalamu makambo etali boyekoli oyo mpe mokanda oyo emonisi ete moto andimi kosangana na boyekoli oyo bindimela te. Makambo etali boyekoli oyo ekosalisa yo oyeba ntomo mpe mikumba na yo. Soki ozali na mituna etali boyekoli, kokakatana te kotuna yango na moko ya minganga oyo bazali kotambwisa boyekoli. Liboso ya kozwa ekateli, osengeli liboso koyeba ntina ya boyekoli oyo mpe soki esangisi makambo nini. Bakopesa yo kopi moko ya makambo oyo etali boyekoli mpe mosusu ya mokanda oyo okotya sinyatire mpo omema na ndako.

MAKAMBO ETALI BOYEKOLI
Lelo, bazali kosenga yo otika mwana na yo (to mwana oyo Leta andima obokola) asangana na boyekoli oyo mpo bazwi ye na malaria ya makasi te.

NTINA YA BOYEKOLI OYO
Tozali kosala boyekoli moko oyo ekosalisa biso toyeba soki na bankisi ndenge na ndenge oyo esalisaka malaria ya makasi te, oyo wapi ezali malamu koleka. Bankisi oyo tozali koyekola yango oyo: Dihydroarthemisinine-piperaquine, Arthemether-lumefantrine mpe Amodiaquine-artésunate. Bankisi wana nyonso esalisaka malaria mpe ezali kosalelama sikoyo na bikolo mingi na mokili. Na RDC, minganga mingi basepelaka kosalela Amodiaquine-artésunate mpo na kosalisa malaria ya makasi te. Na boyekoli oyo, tolingi koyeba soki bankisi oyo ebimi sika ekokani na nkisi oyo esalelamaka banda kala mpo na kosalisa malaria na ekolo na biso to soki eleki yango na makasi.

NDENGE OYO BOYEKOLI YANGO EBONGISAMI
Bakopesa mwana oyo ozali kobokola moko ya bankisi oyo touti kotanga. Nsima ya kosalisa ye, minganga bakolandela ye malamumalamu na boumeli ya mikolo 42 mpo na koyeba soki mikrobe nyonso ya malaria ekufi na nzoto na ye to soki abiki mpenza, to tii ntango yo to monganga ya boyekoli, bokomona ete mwana asengeli lisusu te kosangana na boyekoli. Minganga bakopona nkisi ya kopesa wana na yo na ndenge ya fikofikofio. Elingi koloba ete minganga bakopesa ye moko ya bankisi yango misato ya boyekoli kaka boye mpe bakoyeba liboso te to bakopona liboso te nkisi nini bakopesa ye. Soki nsima ya mwa mikolo mwana na yo abiki mpenza te na bankisi ya boyekoli, monganga akosalisa ye na bankisi mosusu mpe akolandela ye malamumalamu. Na boyekoli oyo, monganga akosala kaka makambo oyo ekopesa mpenza mwana litomba.

MIKOLO OYO MWANA AKOSANGANA NA BOYEKOLI
Ekosenga minganga pene na ngonga moko mpo na koyeba soki mwana abongi kosangana na boyekoli. Soki bamoni ete abongi, akotikala mikolo misato na lopitalo mpe bakolandela ye poso nyonso na boumeli ya mikolo 42 nsima ya kobima na lopitalo.

MOTANGO YA BANA OYO BAKOSANGANA NA BOYEKOLI
Soki ondimi, mwana na yo akozala moko ya bana 684 oyo bakosangana na boyekoli oyo.

NDENGE BOYEKOLI EKOSALEMA
Minganga ya boyekoli bakosala mwana na yo baekzame lelo. Soki abongi kosangana na boyekoli, akotikala na lopitala mikolo misato mpe na boumeli ya ntango wana bakolisa ye na malaria, na moko ya bankisi ya boyekoli. Bakotuba ye ntonga na mosapi mpo na kozwa mwa makila (mwa matanga) mpe bakosala yango ekzame mpo na koyeba soki ezali na mikrobe ya malaria; bakokausa mpe makila mosusu na papye filtre mpo na kosala baekzame mosusu na nsima. Bakobenda ye mpe mwa makila na mosisa mpo na kosala baekzame mosusu oyo monganga akosalela mpo na kosalisa mwana na yo. Makila nyonso oyo bakobenda mwana na yo mokolo ya liboso ekozala na mezire ya lutu ya kafe (15 ml). Na nsima, bakobanda kobenda ye kaka mwa matanga ya makila mpo na kotala soki azali na mikrobe ya malaria. Bakosenga yo ozongaka na mwana na lopitalo poso nyonso, elingi koloba mbala motoba (na mokolo 7, 14, 21, 28, 35, 42); yango ekosunga minganga bayeba soki nkisi yango ezali kosalisa malamu. Mbala nyonso oyo bokozonga na lopitalo, monganga ya boyekoli akotala mwana mpe bakotuba ye ntonga na mosapi mpo na kobenda mwa matanga ya makila mpe kotala soki ezali na mikrobe ya malaria; bakobomba makila mosusu na papye. Mbala nyonso bokozonga na lopitalo bokolekisa kuna pene na ngonga moko. Soki bozongi na lopitalo te na mokolo oyo ebongisami, minganga bakobenga bino to bakoya kotala mwana na ndako mpo na koyeba ntina oyo bokendeki lopitalo te mpe bakomema mwana na lopitalo mpo na kosala ye baekzame. Soki na ntango moko boye omoni ete nkisi oyo bazali kopesa mwana ezali mpenza malamu, tosengi yo obenga biso to oya mbala moko na esika boyekoli ezali kosalema. Moto moko ya boyekoli akobanda kozala mikokolo nyonso na lopitalo oyo boyekoli ekosalema. Mbala nyonso oyo mwana na yo akozala na maladi na mikolo 42 oyo ekolanda, okoki koya na ye na lopitalo mpo basala ye baekzame. Bakopesa yo nimero ya telephone ya moto oyo azali kotambwisa boyekoli mpe okoki kobenga ye soki ozali na motuna.

MAKAMA MPE MWA MIKAKATANO

Mitungisi ekoki koyela mwana nsima ya kozwa nkisi ya boyekoli. Mbala mingi, mitungisi oyo eyaka nsima ya kozwa bankisi yango (lokola kosanza, moto mpasi, mpe kinzungunzungu) ezalaka makasi te mpe eumelaka te. Minganga bakolandela mwana na yo malamumalamu nsima ya kopesa ye nkisi ya malaria mpo na koyeba soki azali na moko ya mitungisi yango mpe bakopesa ye lisalisi oyo ebongi na mikakatana nyonso oyo ekoki koyela ye na boumeli ya boyekoli. Likama ya kotuba moto ntonga na mosapi mpo na kobenda ye makila ezali ete ekoki kosala ye mpasi mwa ntango moke mpe kovimbisa mosapi. Mpo likama wana ebima te, bakobenda mwana na yo makila na moto oyo ayebi malamu mosala ya kosala baekzame. Makila oyo bakobenda mwana na yo ekozala ebele te mpe ekotya bokolongono ya nzoto na ye na likama te.

MATOMBA
Minganga mpe balifulume ya boyekoli oyo bazali kosala na lopitalo epai boyekoli ezali kosalema, bakolandela bokolongono ya mwana na yo. Yango esangisi mpe lisalisi oyo bakopesa ye soki abeli na mikolo mosusu oyo asengeli te koya na lopitalo. Litomba oyo mwana na yo akoki kozwa ezali ete nkisi oyo bazali kopesa ye ekoki komonana makasi koleka bankisi mosusu ya boyekoli to bankisi mosusu oyo esalelamaka. Makambo oyo minganga bakomona na boyekoli oyo ekosalisa minganga ya ekolo na bino bayeba nkisi oyo esalisaka malamu koleka malaria ya makasi te, oyo bakosalela na mikolo ekoya.

MBONGO YA KOBIMISA
Soki mwana na yo andimami na boyekoli oyo, akofuta mbongo te mpo na komona monganga to mpo na bankisi oyo akozwa. Tokofuta mwana na yo mbongo te mpo asangani na boyekoli oyo. Kasi tokozongisela bino mbongo nyonso oyo bokofuta transport ntango bokoya na lopitalo mpe bakopesa bino biloko ya kolya ntango mwana akobanda kozwa nkisi.

KONDIMA KOSANGANA NA BOYEKOLI KOZANGA KOTINDIKAMA
Esengeli te kotindika moto na makasi mpo asangana na boyekoli oyo. Ozali na lotomo ya koboya mwana asangana na boyekoli oyo to atika kosangana na yango na ntango nyonso mpe mpo na ntina nyonso, kozanga likama to kozanga obungisa matomba mosusu oyo yo to mwana na yo bokokaki kozwa na ndenge mosusu.

OYO BAKOKI KOSALELA MWANA NA YO SOKI OBOYI ASANGA NA BOYEKOLI
Ata soki oboyi mwana na yo asangana na boyekoli oyo to ozwi ekateli ete atika kosangana na yango, minganga bakoboya te kopesa ye nkisi. Bakotinda bino na badepartema oyo eyambaka moto nyonso. Nsima ya kosala mwana na yo baekzame monganga akoki komona ete abongi te kosangana na boyekoli oyo. Soki ezali bongo, bakotinda bino epai ya minganga ya lopitalo wana mpo azwa lisalisi oyo ebongi na ye.

KOBOMBA SEKELE
Minganga bakobomba sekele ya makambo nyonso oyo bakoyekola. Mpo na yango, bakopesa mwana na yo nimero moko mpe bakobanda kosalela nimero yango na dosye na ye na esika ya kosalela nkombo na ye.

NDENGE OYO MINGANGA BAKOSALELA MAKAMBO OYO BAKOYEKOLA
Makambo oyo minganga bakomona na boyekoli oyo ekosalisa bango bayeba nkisi nini eleki malamu mpo na kosalisa malaria epai ya bana na mboka na bino. Lisusu, bakoki kokoma makambo oyo bayekoli na zulunalo ya minganga. Bakotya te nkombo ya bato oyo basanganaki na boyekoli na zulunalo yango. Soki boyekoli esili, bokoki kosenga minganga balimbwela bino makambo oyo bamonaki na boyekoli.

NTINA YA KOTYA SINYATIRE TO ELEMBO YA MOSAPI
Soki ondimi ete mwana na yo asangana na boyekoli oyo, osengeli kotya sinyatire to elembo ya mosapi na yo na formilere oyo emonisi ete ondimi kosangana na boyekoli bindimela te. Sinyatire to elembo ya mosapi oyo okotya ekomonisa ete okangi ntina ya makambo nyonso etali kosangana ya mwana na yo na boyekoli mpe okangi ntina ya makambo oyo ezali na mokanda oyo emonisi ete moto andimi kosanga na boyekoli oyo bindimela te. Bakopesa yo mpe kopi moko ya mokanda yango oyo okomema na ndako.

MALOBA YA NTINA

Fikofikofio: Liloba fikofikofio elimboli ete minganga bakopesa ye moko ya bankisi misato ya boyekoli kaka boye mpe bakoyeba liboso te to bakopona liboso te nkisi nini bakopesa ye.

Kobomba sekele: Minganga bakoyebisa bato nyonso te makambo oyo bakomona epai ya mwana na yo. Minganga bakoluka koyeba makambo etali malaria epai ya mwana na yo, kasi kaka minganga oyo bazali kosala boyekoli nde bakoyeba yango (bakoyeba esika yango ezali). Soki esengi ete bato mosusu bazongela boyekoli oyo, tokopesa bango likoki ya komona dosye ya mwana na yo kozanga kokakatana, mpo na kotala ndenge nini boyekoli elekaki mpe makambo nini minganga bamonaki. Tokosala nyonso mpo makambo oyo ezali na badosye wana etikala sekele.

Malaria ya makasi: Ekoki kosalema ete mwana na yo akoma na malaria ya makasi ata soki azwi nkisi ya boyekoli. Soki emonani ete mwana na yo akomi na malaria ya makasi, bakopesa ye lisalisi ya monganga.

Makama oyo eyebani te: Bankisi oyo tozali koyekola ezali kosalelama lelo oyo na bikolo mingi mpe eyebani ete ezalaka likama te. Kasi bankisi yango ekoki mpe kozala na mitungisi oyo moto moko ayebi yango naino te. Soki bato oyo bazali kosala boyekoli bayebi likambo moko oyo ekoki kotinda yo oboya ete mwana na yo asangana na boyekoli oyo, bakozanga te koyebisa yo.

KOKAKATANA TE KOTUNA MINGANGA MITUNA LIBOSO YA KOTYA SINYATIRE NA YO TO NA NTANGO NYONSO OYO BOYEKOLI EZALI KOSALEMA.

Soki ozali na mituna sikoyo to okozala na yango na nsima, to soki likambo moko ya mabe ekomeli yo to mwana na yo na boyekoli oyo, tosengi yo obenga Dr. Antoinette Tshefu (Nimero ya telefone 081-015-6910) to Dr. Marie onyamboko (Nimero ya telefone 099-002-4201).

Okoki mpe koya na biro na biso oyo ezali na Hôpital General de Kinshasa, paviyo 27, Aveni Tombalbaye 68-78, Kinshasa I-Gombe, RDC.

Boyekoli nyonso oyo esalemaka epai ya bato oyo bamipesi kozanga kotindikama, etalelamaka na komite moko ya bato ya mayele oyo eyebani na kombo ya *Institutional Review Board* (IRB) to *Comite d'éthique*, mpo na kokeba ete babebisa te ntomo ya mwana na yo mpe koluka bolamu na ye. Makambo oyo minganga bakoyekola ekotalelama mpe na komite oyo etalaka ntomo ya bato na ESP ya Kinshasa mpe na OXTREC mpo na komindimisa ete moto moko te abebisi ntomo ya mwana na yo mpe bolamu na ye na boumeli ya boyekoli.

Soki ozali na mituna etali ntomo ya mwana na yo ntango akosanga na boyekoli, tosengi yo obenga Prezida ya komite oyo etalaka ntomo ya bato na ESP, Dr. Kiyombo Mbela. Nimero ya telefone 081 51 86 872 to kiyombo@yahoo.com.

MATONDI MINGI NDENGE OPESI BISO NTANGO NA YO. BAKOPESA YO KOPI MOSUSU YA MOKANDA OYO MPO OBOMBA YANGO NA NDAKO.

MOKANDA OYO EMONISI ETE MOTO ANDIMI KOSANGANA NA BOYEKOLI OYO BINDIMELA TE

NIMERO YA BOYEKOLI |__|__|__|__|__|

Nkombo ya boyekoli: Koluka koyeba na bankisi misato ya malaria, oyo wapi ezalaka na mitungisi mingi te mpe esalisaka malaria malamu koleka na République Démocratique du Congo (RDC).

Mokonzi ya boyekoli oyo: Prof. Antoinette Tshefu, MD, Ph.D.
Ecole de Santé Publique ya Kinshasa, Iniversite ya Kinshasa, RDC
Nimero ya telefone 081-015-6910; antoshe@yahoo.com (e-mail)

Ngai, ……. Mama/papa/momonisi na bango oyo andimami na Leta (oyo azali na mbula 18 to koleka) nazali komonisa ete nakangi ntina ya boyekoli oyo. Nandimi ete mwana na ngai…….....…oyo azali na mbula……ná sanza…, asangana na boyekoli oyo. Nayebi ete nakoki kokata mwana na ngai kosangana na boyekoli oyo ntango nyonso nalingi kozanga ete ezala likama mpo na mwana na ngai to ngai moko.

Nkombo ya moboti/momonisi ya baboti Boyokani na ye na mwana oyo azali maladi

Sinyatire to elembo ya mosapi ya moboti to momonisi na ye Dati/ngonga

Nkombo (makomi ya minene) mpe sinyatire ya temwe Dati/ngonga

Nkombo (makomi ya minene) mpe sinyatire ya moto oyo azali kosala boyekoli Dati/ngonga

7. ACT Study drugs regimens

Artemether–lumefantrine

Weight (kg)	Number of tablets per dose (H0, H8, H24, H36, H48 and H60)	Content per tablet	Artemether (A) + lumefantrine (LN) content per dose
5-9.9	**1**	20mg A + 120 mg LN	20 mg A + 120 mg LN
10–14.9	**1**	20mg A + 120 mg LN	20 mg A + 120 mg LN
15–24.9	**2**	20mg A + 120 mg LN	40 mg A + 240 mg LN
25–34.9	**3**	20mg A + 120 mg LN	60 mg A + 360 mg LN
≥ 35	**4**	20mg A + 120 mg LN	80 mg A + 480 mg LN

Dihydroartemisinin-piperaquine

Previous regimen

Weight (kg)	Number of tablet per dose (H0, H24, H48)	Content per tablet	Dihydroartemisinin (DHA) +piperaquine (PQ) content per dose
5 - 6	**1/2**	40mg DHA + 320mg PQ	20 mg DHA+ 160 mg PQ
7 - 12	**1**	40mg DHA + 320mg PQ	40mg DHA + 320mg PQ
13 - 23	**1**	40mg DHA + 320mg PQ	60 mg DHA +480mg PQ
24 - 35	**2**	40mg DHA + 320mg PQ	80 mg DHA+640 mg PQ

Revised regimen

Weight (kg)	Number of tablet per dose (H0, H24, H48)	Content per tablet	Dihydroartemisinin (DHA) +piperaquine (PQ) content per dose
5 - 8	**1/2**	40mg DHA + 320mg PQ	20 mg DHA+ 160 mg PQ
9 - 15	**1**	40mg DHA + 320mg PQ	40mg DHA + 320mg PQ
16 - 20	**1 1/2**	40mg DHA + 320mg PQ	60 mg DHA + 480mg PQ
21 - 32	**2**	40mg DHA + 320mg PQ	80 mg DHA + 640 mg PQ
>33	**2 1/2**	40mg DHA + 320 mg PQ	120 mg DHA + 960 mg PQ

Amodiaquine artesunate dosing table

Weight (kg)	Number of tablet per dose (H0, H24, H48)	Content per tablet	Amodiaquine (AQ) + artesunate (AS) content per dose
≥ 4.5 to < 9	**1**	25mg AS + 67.5mg AQ	25 mg AS + 67.5 mg AQ
≥9 to <18	**1**	50mg AS + 135mg AQ	50 mg AS + 135 mg AQ
≥18 to <36g	**1**	100mg AS + 270mg AQ	100 mg AS + 270 mg AQ
≥36	**2**	100mg AS + 270mg AQ	200 mg AS + 540 mg AQ

APPENDIX B. ALN5P Trial

1. Ethical approval OXTREC

Oxford Tropical Research Ethics Committee

University of Oxford
Joint Research Office, Block 60
Churchill Hospital, Oxford OX3 7LE
Tel. +44 (0) 1865 (5)72346, fax +44 (0) 1865 (5)72224
E-mail: jacqueline.gerencser@admin.ox.ac.uk

UNIVERSITY OF OXFORD

Professor Nicholas Day
Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit
Faculty of Tropical Medicine
Mahidol University
420/6 Rajvithi Road
Bangkok 10400

14 May 2013

Dear Professor Day

Full Title of Study: Comparison of two regimens of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodiium falciparum malaria in pregnant women in the Democratic Republic of Congo

OXTREC Reference: 184-13

Thank you for your letter of the 10 April 2013, in which you have responded to the committees request for further amendments, and inclusion revised documents:

Documents:	Version:	Date:
Protocol	V1.1	10/04/13
Protocol Review Form		01/04/13
PIS & CF	V1.1	10/04/13

I am therefore pleased as Chairman for OXTREC to give approval for this study.

Approval is given for the first five years.

We look forward to receiving your annual report of this study.

Yours sincerely,

Mary Warrell

Dr Mary Warrell

OXTREC Chairman

Direct Line Tel: +44 (0)1865 (5)72224
Fax: +44 (0)1865 (5)72228 Email: jacqueline.gerencser@admin.ox.ac.uk
Web: www.admin.ox.ac.uk/rso/

2. Ethical approval KSPH

REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO
Ministère de l'Enseignement Supérieur, Universitaire et Recherche Scientifique
Université de Kinshasa
ECOLE DE SANTE PUBLIQUE
COMITE D'ETHIQUE *No d'Approbation: ESP/CE/.021./13..*

Kinshasa, le 09 mars 2013

Au Docteur Onyamboko Akatshi
Investigateur Principal
République Démocratique du Congo

Concerne : Décision du Comité d'éthique portant sur l'étude intitulée : « *Comparaison of two courses of artemether-lumefatrine for the treatment of uncomplicated P. falciparum malaria in pregnant women in the Democratic Republic of Congo».*

Docteur,

Le Comité d'Ethique de la recherche de l'Ecole de Santé Publique a examiné le protocole dont l'intitulé est repris en marge.

Après examen du protocole selon les normes d'éthique nationales sur les études impliquant les êtres humains, le Comité donne un avis favorable à la réalisation de l'étude. Cette autorisation est valable pour une période allant du 09 mars 2013 au 08 mars 2014.

Veuillez agréer, Docteur, l'expression de notre considération distinguée.

Prof. BONGOPASI MOKE SANGOL
Vice Président du Comité Ethique

3. Informed Consent and Patient Information Sheet (French version)

Ecole de Santé Publique de Kinshasa, Université de Kinshasa (RDC)
Université d'Oxford (RU)

TITRE DE L'ETUDE

Comparaison de deux dosages d'artéméther-luméfantrine pour le traitement du paludisme simple à P. falciparum chez les femmes enceintes en la République démocratique du Congo

Investigateur principal :
Prof. Antoinette Tshefu, MD, MPH, PhD
Ecole de Santé Publique, Université de Kinshasa (RDC)
Numéro de contact: 081-015-6910; e-mail : antoshe@yahoo.com

Personne indépendante que le patient peut contacter:
Prof. Kayembe Kalambayi,
Président du Comité d'Ethique
Numéro de contact: 081-811-1182; e-mail: patkayembe@yahoo.com

INFORMATIONS GENERALES A L'ATTENTION DU PARTICIPANT A LA RECHERCHE ET LE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

S'il vous plaît lisez attentivement ce document. L'information générale vous explique l'étude, vos droits et nos responsabilités. Si vous avez des questions concernant cette étude, n'hésitez pas à demander à l'un des médecins. Si vous souhaitez en discuter avec une personne indépendante de l'étude, demandez au personnel, ils vous dirigeront vers elle. Avant de vous décider, il est important pour vous de comprendre pourquoi on fait cette recherche et ce qu'elle implique. Prenez votre temps avant de prendre la décision. Vous recevrez une copie de l'information générale et le document signé.

VOUS DEVEZ GARDER CES DOCUMENTS PENDANT TOUTE LA PERIODE DE L'ETUDE

NFORMATIONS GÉNÉRALES
Aujourd'hui, vous êtes invités à participer à une étude parce que vous avez été diagnostiqué avec le paludisme. Le paludisme pendant la grossesse affecte votre santé et celle de votre bébé.

OBJECTIF DE L'ETUDE
Nous menons une étude pour mesurer l'efficacité d'un traitement contre le paludisme chez les femmes enceintes. Le médicament que nous étudions est appelé l'artéméther-luméfantrine. Il est très efficace et sûr pour guérir le paludisme chez les adultes et les enfants. Il est également utilisé pour traiter les femmes dans le deuxième et troisième trimestre de la grossesse. Ce médicament est utilisé en RDC dans le cadre de la politique nationale, comme c'est le cas dans des nombreux autres pays à travers le monde.
Si vous êtes enceinte: les femmes connaissent une série de changements physiologiques pour s'adapter à la grossesse. Ces changements affectent souvent la façon d'agir des médicaments et peuvent les rendre moins efficaces. La posologie standard utilisée pour les adultes pourrait ne pas suffire à guérir une maladie ou traiter un problème de santé et il peut y avoir besoin de la changer. Des études cliniques ont démontré que le traitement standard de 3 jours avec artéméther-luméfantrine pourrait ne pas suffire pour guérir le paludisme pendant la grossesse et il pourrait être nécessaire de prendre le médicament pendant une durée plus longue que 3 jours pour bien guérir du paludisme. Avec cette étude, nous voulons savoir si ce traitement est plus efficace pour traiter le paludisme si vous le prenez un peu plus longtemps, donc cinq jours au lieu de trois.
Si vous n'êtes pas enceinte: vous serez soigné du paludisme avec à la fois, le schéma de 3 jours et celui 5 jours. Votre participation à l'étude est cependant très importante car elle nous aidera à comprendre les différences dans l'efficacité et l'absorption de ce médicament entre vous et une femme enceinte.
Il ne s'agit pas d'un médicament expérimental. Vous serez traité avec un médicament approuvé à la même dose par jour que celle que vous prendrait normalement. Mais vous le prendrez un peu plus longtemps.

COMMENT L'ETUDE EST REALISEE
Vous suivrez le traitement d'artéméther-luméfantrine contre le paludisme. Il y aura deux groupes de femmes: celles soignées avec le traitement standard de 3 jours et celles soignées avec le traitement de 5 jours. Après le traitement, vous serez activement suivis pendant 42 jours pour voir si l'infection paludéenne est complètement guérie ou jusqu'à ce que vous, ou le médecin de l'étude, décidez que vous ne devrait plus participer à l'étude. Si vous n'êtes pas complètement guéri par des médicaments de l'étude, il vous sera donné la quinine comme c'est le traitement standard en RDC.
Vous serez affecté à un groupe ou à l'autre par hasard (randomisation). Les médecins et les infirmières ne savent pas à l'avance le traitement que vous recevrez.

DURÉE DE PARTICIPATION
Toutes les femmes: les procédures de dépistage prendront environ 1 heure. Si vous êtes admissible, vous resterez à l'hôpital pendant 3 à 5 jours pour le traitement et des tests médicaux.
Une fois que vous êtes sorti de l'hôpital, vous serez suivi hebdomadairement pendant 42 jours. Il vous faudra donc revenir à l'hôpital pour 6 visites supplémentaires.
Si vous êtes enceinte: nous aimerions vous suivre pendant la grossesse jusqu'à la naissance du bébé. Nous aimerions également nous assurer que votre bébé se développe bien et nous aimerions visiter le bébé après 1, 3, 6 et 12 mois.

NOMBRE DES PARTICIPANTS
Si vous acceptez, vous serez l'un des 96 patients qui participeront à cette étude.

LES PROCÉDURES
Les médecins de l'étude vous examineront aujourd'hui. Une petite quantité (quelques gouttes) de sang sera prélevée en vous piquant au doigt pour tester la présence des parasites du paludisme et l'anémie. Si vous êtes enceinte, nous prendrons aussi un échantillon d'urines pour des tests médicaux.
Si vous êtes admissible à l'étude, vous serez hospitalisé pendant 3 ou 5 jours et traité avec l'artéméther-luméfantrine contre le paludisme.

Pendant l'hospitalisation vous serez traitée contre le paludisme et recevrez des soins appropriés selon le jugement médical. La seule différence avec une hospitalisation classique est que nous devrons prélever une petite quantité de sang (représentant environ la moitié d'une cuillère à thé) plus souvent que d'habitude. (3 fois le 1er jour et ensuite 2 fois les autres jours).
Quelques gouttes seront stockées sur le papier filtre pour les tests de laboratoire ultérieurs.
Il vous sera demandé de retourner à l'hôpital 6 fois de plus au cours du mois prochain pour juger du succès du traitement. À chacune des visites de suivi, vous serez examiné par les médecins de l'étude et, quelques gouttes de sang seront prélevées en piquant au doigt pour chercher les parasites du paludisme et pour garder le sang sur le papier. Si vous ratez un rendez-vous, une infirmière va essayer de vous contacter et si vous vous sentez mal une infirmière vous rendra visite à votre domicile.
Si, à tout moment, le traitement donné ne semble pas bien agir, il sera remplacé par un autre traitement conformément à la norme habituelle de soins. Il y aura quelqu'un à l'hôpital où se fait l'étude chaque jour. Vous pouvez venir à l'hôpital pour une évaluation chaque fois que vous êtes malade au cours des 42 prochains jours.
Votre bébé sera suivi après l'accouchement au mois 1, 3, 6 et 12.
Vous recevrez le numéro de téléphone de la personne responsable de l'étude que vous pouvez appeler si vous avez des questions.
Nous aimerions vous tester le groupe sanguin, la drépanocytose et la thalassémie, si vous êtes d'accord. Les résultats vont aider à la prise en charge obstétricale. Nous vous communiquerons les résultats des tests dès que nous les aurons.
Nous aimerions également prendre un échantillon de votre placenta après l'accouchement pour chercher la présence des parasites du paludisme.

RISQUES ET MALAISES
L'utilisation de l'artéméther-luméfantrine est approuvée pour le traitement du paludisme simple à P. falciparum chez les femmes dans le 2ème et 3ème trimestres de la grossesse dans notre pays. Dans la présente étude la moitié des patients recevront le médicament pendant les 3 jours recommandés et l'autre moitié pendant 5 jours. Même si on ne s'attend pas à cela, il pourrait y avoir certains risques imprévus dus à l'utilisation de ce médicament que vous soyez enceinte ou non.
Les effets secondaires associés au traitement avec le médicament de l'étude pourraient se produire. En général, les effets secondaires (comme la nausée, des maux de tête, vertiges) devraient être légers et de courte durée.
Vous serez étroitement surveillé après avoir reçu le traitement contre le paludisme pour voir tout effet secondaire probable des médicaments et recevrez des soins médicaux appropriés pour tout problème qui survient au cours de l'étude.
Il y a peu de risques quand on prélève le sang et les sujets peuvent ressentir un léger inconfort et des ecchymoses. Toutefois, en raison des fréquents prélèvements requis par l'étude, une canule sera placée le premier jour au bras et on tirera le sang par là. Cela permettra de réduire l'inconfort au minimum. La quantité totale de sang à tirer pendant l'étude entière incluant le suivi est petite (30 mL correspondant à environ 2 cuillères a café) et ce ne sera pas dangereux pour vous ou pour le bébé.
Les autres tests médicaux effectués ne sont pas invasifs et font partie de la routine normale dans un hôpital.
Le personnel de l'étude est composé des infirmières et des techniciens de laboratoire bien formés et expérimentés qui réduiront au minimum tout inconfort. Un médecin sera présent 24/24hrs spécialement pour cette étude. Un gynécologue formé sera également disponible à la consultation.

LES AVANTAGES
Vous recevrez gratuitement les soins cliniques des médecins et des infirmières de l'équipe du projet à l'hôpital où se fait l'étude. Il s'agira notamment de vous soigner si vous venez à l'hôpital malade à l'improviste. Si vous êtes enceinte, vous serez également visité par un médecin spécialisé, un gynécologue ; le médecin utilisera les ultrasons pour surveiller votre bébé. Votre bébé sera visité quatre fois après l'accouchement par le personnel médical. L'étude prendra en charge les soins prénatals et le coût de l'accouchement à la maternité de Kingasani si vous décidez d'accoucher votre bébé là-bas. L'avantage potentiel pour vous, c'est que le traitement plus long peut s'avérer plus efficace que le

traitement standard pour vous. Guérir correctement de la malaria vous sera bénéfique à vous et à votre bébé à long terme.
Les connaissances acquises à partir de cette étude aideront notre pays pour déterminer le meilleur traitement de paludisme simple chez la femme enceinte. Les informations collectées seront utiles à d'autres femmes enceintes souffrant du paludisme en République démocratique du Congo et dans d'autres pays de l'Afrique où le paludisme est endémique.

COÛTS
Après l'enrôlement dans l'étude, on ne vous fera pas payer pour les visites cliniques ou le traitement. L'étude couvrira également les coûts des soins prénatals (ANC) et de l'accouchement, la compensation pour les jours de travail perdus (10 USD) et on donnera les frais de transport (2 USD) pour les visites de suivi aux participants à l'étude. Les repas, les linges de lit et des produits d'hygiène seront fournis au cours de l'hospitalisation.

LA PARTICIPATION VOLONTAIRE
La participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous avez le droit de refuser de participer pour n'importe quelle raison sans que cela entraine des conséquences négatives ou la perte des avantages auxquels vous auriez autrement droit. Si vous participez, vous pouvez également vous retirer à tout moment, sans influencer l'assistance médicale dont vous pourriez avoir besoin.

LES ALTERNATIVES À LA PARTICIPATION
Si vous décidez que vous ne voulez pas participer à l'étude ou vous décidez de vous retirer de l'étude, cela n'affectera pas les soins que vous recevrez au service des soins ambulatoires, où les soins standards pour tous les problèmes médicaux sont disponibles.

L'UTILISATION DES RÉSULTATS
Les résultats de cette étude peuvent être publiés dans une revue médicale. Les participants à l'étude ne seront pas identifiés par leur nom. Après que l'étude est terminée, vous pouvez demander une explication des résultats de l'étude.

L'Implication de votre SIGNATURE OU L'EMPREINTE DIGITALE
Si vous donnez votre consentement à participer à cette étude, vous devez signer ou mettre votre empreinte digitale sur le formulaire de consentement. Votre signature ou l'empreinte digitale signifie que vous comprenez les informations fournies au sujet de votre participation à l'étude et dans le formulaire de consentement. Il vous sera également remis une copie de la documentation pour garder.

LE TRAITEMENT ET L'INDEMNISATION DES CAS DE NUISANCE
L'Université d'Oxford dispose de l'assurance appropriée en tant que sponsor de cette étude.

Les tests VIH
Si vous êtes séropositive au VIH, vous serez sans doute en train de prendre d'autres médicaments pour votre santé et un accouchement sans danger. Ces médicaments interfèrent souvent avec d'autres médicaments tels que les médicaments antipaludiques et pourraient fausser les résultats de l'étude. Il est important pour nous de savoir si vous prenez d'autres médicaments.
Le test de VIH est offert gratuitement à toutes les femmes au service des soins prénatals. Les résultats sont gardés confidentiels. Si vous souhaitez partager avec nous les résultats nous les garderons confidentiels.
Si vous ne souhaitez pas faire le test ou que vous ne voulez pas révéler votre statut, informez le personnel médical de cela. Vous ne serez pas admissible à cette étude en ce moment, mais vous serez orienté vers l'hôpital pour des soins appropriés.
Si vous souhaitez passer un test, le conseil et de soutien vous seront offerts avant et après le test par une infirmière qualifiée. Ces infirmières sont indépendantes de l'étude. Le personnel médical vous aidera à répondre aux questions et à prendre une décision si vous le souhaitez.

TERMES IMPORTANTS

La randomisation: Le mot randomisation signifie que vous serez affecté à un groupe de traitement par hasard. Les médecins ne sauront pas à l'avance à quel traitement vous serez attribué.

La confidentialité: Les renseignements sur votre santé seront traités de façon confidentielle. Cela signifie que toutes les informations médicales vous concernant seront disponibles que pour les personnes travaillant dans cette étude. Toute personne qui aura le rôle d'évaluer cette étude aura un accès direct à votre dossier médical, le cas échéant, pour la vérification des procédures de l'étude et des données.

Le paludisme grave: Bien que cela soit peu probable, vous pouvez développer un paludisme grave même après avoir reçu un traitement avec des médicaments de l'étude. Si vous manifestez des signes de paludisme grave, vous serez traités en conséquence.

Les risques inconnus: Le médicament que nous testons est le traitement de première ligne contre le paludisme en RDC et aussi pendant la grossesse. Il est connu pour être sans danger. Cependant, il peut y avoir des effets secondaires que personne ne sait encore. Les chercheurs vous le diront s'ils apprennent quelque chose qui pourrait vous faire changer d'avis au sujet de votre participation à l'étude.

La participation volontaire et le droit de retrait: signifie que vous avez le droit de refuser de participer ou si vous participez vous avez le droit d'arrêter à tout moment et sans donner d'explications et sans aucune conséquence pour vous.

Si vous avez des questions, maintenant ou dans l'avenir, ou si une nuisance liée à la recherche a lieu, veuillez contacter Dr Antoinette Tshefu (Numéro de téléphone 081-015-6910) ou **Dr Marie Onyamboko** (Numéro de téléphone 099 - 002-4201).

Vous pouvez également venir au bureau du projet situé à l'Hôpital général de Kinshasa, Pavillon 27, Avenue Tombalbaye 68-78, Kinshasa I-Gombe, RDC.

Toutes les recherches sur des volontaires humains sont examinées par un comité d'experts, connu sous le nom de Comité d'Ethique, pour protéger vos droits et votre bien-être.

Les informations collectées seront également examinées par le personnel de l'Ecole de Santé Publique et de l'Université d'Oxford pour s'assurer que votre sécurité (et celle de votre enfant [pour femmes enceintes]) et vos droits (et ceux de votre enfant [pour les femmes enceintes]) sont protégés pendant que vous participez à l'étude.

Si vous avez des questions au sujet de vos droits en tant que participant, veuillez contacter le président du Comité d'Ethique de l'Ecole de Santé Publique, Dr Kayembe Kalambayi (Numéro de contact : 0818111182).

MERCI POUR VOTRE TEMPS.
GARDEZ LA COPIE SUPPLEMENTAIRE DU PRESENT FORMULAIRE DE CONSENTEMENT.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE POUR LA PARTICIPATION DANS UN PROJET DE RECHERCHE

NUMERO DE L'ETUDE |__|__|__|__|__|

Titre de l'étude: Comparaison de deux dosages d'artéméther-luméfantrine pour le traitement du paludisme simple à P. falciparum chez les femmes enceintes en RDC

Investigateur Principal: Dr Antoinette Tshefu, MD, MPH, PhD, Ecole de Santé Publique de Kinshasa, Université de Kinshasa Dr Tshefu 081-015-6910 antoshe@yahoo.com (e-mail)

Moi, ... déclare avoir compris les objectifs et les buts de cette étude et je suis d'accord pour participer à cette étude. Je suis conscient que je peux me retirer de l'étude à tout moment sans aucune conséquence pour moi.

Je consens à être testé pour le VIH et de partager le résultat avec le médecin de l'étude. Je comprends que le résultat sera gardé confidentiel.

_____

Nom du participant

_____

Signature or Empreinte digitale* du participant Date/Heure

* Si la personne ne sait pas lire et / ou écrire, un témoin impartial doit être présent lors de la discussion sur le consentement éclairé. Après que le formulaire de consentement éclairé est lu et expliqué à la personne, et après qu'elle a consenti verbalement à sa participation à l'essai, et a soit signé le formulaire de consentement ou fourni son empreinte digitale, le témoin doit signer et dater personnellement le formulaire de consentement. En signant le formulaire de consentement, le témoin atteste que les informations contenues dans le formulaire de consentement et toute autre information écrite ont été correctement expliquées, et selon toute apparence comprises par la personne, et que le consentement éclairé lui a été librement administré.

_____

Nom du témoin (caractère d'imprimerie)

_____

Signature du témoin Date/Heure

_____

Signature du personnel médical Date/Heure

4. Informed Consent and Patient Information Sheet (Lingala version)

École de Santé Publique ya Kinshasa, Iniversite ya Kinshasa (RDC)
Iniversite ya Oxford (UK)

MOTO YA LIKAMBO YA BOYEKOLI

Bokokanisi ya ndenge mibale ya kosalela nkisi babengi *artemether-lumefantrine* mpo na kobikisa malaria ya makasi mingi te oyo babengi *Plasmodium falciparum* epai ya basi ya zemi na République Démocratique du Congo

Mokambi ya boyekoli:
Prof. Antoinette Tshefu, MD, PhD,
École de Santé Publique ya Kinshasa, Iniversite ya Kinshasa, RDC
Nimero ya telefone:081-015-6910 ; e-mail :antoshe@yahoo.com
Moto oyo azali na boyekoli te, oyo moto ya maladi akoki kosolola na ye:
Prof. Kiyombo Mbela,
Prezida ya Comité d'éthique ya Ecole de Santé Publique
Nimero ya telefone: 081-811-1182; e-mail:patkayembe@yahoo.com

MAKAMBO YA BOYEKOLI OYO MOTO YA MALADI BASENGELI KOYEBA *mpe* MOKANDA OYO EMONISI ETE MOTO ANDIMI KOSANGANA NA BOYEKOLI BINDIMELA TE

Tosengi yo otanga malamu mokanda oyo. Na eteni oyo etali boyekoli, okoyeba ntina ya boyekoli oyo, ntomo na yo, mpe makambo biso tokosala mpo na bolamu na yo. Soki ozali na mituna etali boyekoli, kokakatana te kotuna monganga nyonso oyo akosala boyekoli yango. Soki osepeli kosolola na moto moko oyo azali na kati ya boyekoli te, solola na minganga oyo bazali kosala boyekoli mpe bakolakisa yo nini okosala mpo okutana na ye. Liboso ondima to oboya kosangana na boyekoli oyo, osengeli koluka koyeba ntina oyo boyekoli yango ezali kosalema mpe makambo oyo yango ekosenga. Zwa ntango ya kokanisa liboso ya kozwa ekateli. Bakopesa yo kopi moko ya makambo etali boyekoli mpe mokanda oyo okotya sinyatire

OSENGELI KOZALA NA MOKANDA YA MAKAMBO ETALI BOYEKOLI NTANGO NYONSO OYO BOYEKOLI EKOUMELA

MAKAMBO ETALI BOYEKOLI
Basengi yo lelo osangana na boyekoli oyo mpo bazwi yo na malaria. Bokono ya malaria etyaka bomoi ya mwasi ya zemi mpe ya mwana na likama.

NTINA YA BOYEKOLI
Tozali kosala boyekoli oyo mpo na koyeba soki lolenge moko ya kozwa nkisi moko ya malaria ebikisaka mpenza malaria epai ya basi ya zemi. Nkisi oyo tozali koyekola ebengami *artemether-lumefantrine*. Yango ebikisaka mpenza bokono ya malaria epai ya mikolo mpe bana mike, mpe ezalaka na mitungisi mingi te. Esalelamaka mpe mpo na kobikisa malaria epai ya basi ya zemi oyo baleki sanza misato ya zemi tii na sanza libwa. Nkisi yango endimami na RDC mpe minganga na biso basalelaka yango ndenge kaka ezali kosalelama na bikolo mosusu.
Soki ozali na zemi: Soki mwasi azali na zemi, makambo mingi ebongwanaka na nzoto na ye mpe esangaka amesana na mbongwana yango. Ntango mosusu mbongwana yango ebongolaka ndenge oyo nkisi esalaka na nzoto ya moto mpe ekoki ata kolembisa makasi ya nkisi. Mbala mosusu, motango ya mbuma to ntonga oyo ebikisaka mikolo ekokoka te mpo na kobikisa mwasi ya zemi. Baboyekoli oyo esalemi na balopitalo emonisi ete nkisi babengi *artemether-lumefantrine* oyo ebikisaka bato mingi nsima ya kozwa yango na boumeli ya mikolo misato ekokaka te mpo na kobikisa malaria epai ya mwasi ya zemi, mpe ekoki kosenga azwa yango mikolo koleka misato mpo mikrobe nyonso ekufa na nzoto. Na boyekoli oyo tolingi koyeba soki nkisi yango ekoki kobikisa malaria epai ya mwasi ya zemi soki azwi yango na boumeli ya mikolo mitano na esika ya mikolo misato.
Soki ozali na zemi te: Bakopesa yo nkisi yango na boumeli ya mikolo misato mpe na boumeli ya mikolo mitano. Ezali na ntina osangana na boyekoli mpo yango ekosalisa biso toyeba kokesenisa ndenge oyo nkisi yango ezali kosala epai na yo mpe mwasi ya zemi.
Ezali nkisi oyo esalelamaka banda kala, tozali komeka yango te. Bakopesa yo motango ya mbuma ndenge bato nyonso bamelaka na mokolo. Kasi yo okomela yango mwa mikolo mingi.

NDENGE BOYEKOLI EKOSALEMA
Bakopesa yo nkisi babengi *artemether-lumefantrine* mpo malaria esila. Basi bakozala ngambo mibale: baoyo bakozwa nkisi mikolo misato mpe baoyo bakozwa yango mikolo mitano. Nsima ya kozwa nkisi, minganga bakolandela bino na boumeli ya mikolo 28 mpo na koyeba soki mikrobe ya malaria nyonso ekufi, to tii ntango yo to monganga oyo akotambwisa boyekoli bokomona ete ebongi te okoba kosanga na boyekoli. Soki mikrobe ya malaria ekufi nyonso te, bakopesa yo kinine ndenge esengamaka na RDC. Bakopona basi oyo bakozala na ngambo ya mikolo misato to mitano, na ndenge ya fikofiko fio. Minganga mpe balifulume bakoyeba liboso te soki okozala na ngambo nini.

BOYEKOLI EKOUMELA NTANGO BONI?
Basi nyonso: koponama ekoumela soki ngonga moko. Soki baponi yo, okotikala na lopitalo mikolo misato to mitano mpo na kozwa nkisi mpe kosala baekzame. Soki obimi lopitalo, minganga bakolandela yo poso nyonso tii nsima ya mikolo 28. Na yango, ekosenga ozonga lopitalo mbala mosusu minei.
Soki ozali na zemi: tokosepela kolandela yo tii ntango okobota. Tokosepela mpe kolukaka koyeba soki mwana na yo azali kokola malamu mpe tokosepela komona mwana nsima ya sanza 1, 3, 6 mpe 12.

BATO BONI BAKOSANGANA NA BOYEKOLI?
Soki ondimi, okozala na kati ya bato 96 oyo bakosangana na boyekoli.

NDENGE NINI BOYEKOLI EKOSALEMA?
Lelo, minganga oyo bakosala boyekoli bakosala yo baekzame. Bakotuba yo mwa ntonga na mosapi mpe bakozwa yo mwa makila (mwa matanga) mpo na kosala ekzame mpe koyeba soki ozali na mikrobe ya malaria mpe soki ozali na makila moke. Soki ozali na zemi okopesa mpe masuba mpo basala yango ekzame.
Soki okokisi masengami ya kosangana na boyekoli okokota lopitalo mikolo misato to mitano mpe bakosalisa yo na nkisi ya malaria babengi *artemether-lumefantrine*.

Na mikolo oyo okolekisa na lopitalo bakopesa yo nkisi ya malaria mpe okozwa lisalisi ya monganga oyo esengeli. Na kokesana na bato mosusu oyo bakotaka lopitalo, yo bakobanda kozwa yo mwa makila (mwa matanga) mbala mingi koleka ndenge esalemaka.
Bakobomba mwa ndambo ya makila yango na papye ya filtre mpo na kosala yango ekzame nsima.
Bakosenga yo ozonga na lopitalo mbala mosusu minei mpo minganga batala soki obiki mpenza. Mbala nyonso oyo okozonga na lopitala bakotala yo na minganga oyo bazali kosala boyekoli mpe bakozwa yo mwa makila na mosapi mpo na kotala soki ozali na mikrobe ya malaria mpe bakobomba ndambo ya makila yango na papye. Soki oyei te mokolo oyo boyokanaki, lifulume moko akoluka kosolola na yo, mpe soki ozali koyoka nzoto malamu te lifulume moko akoya kotala yo na ndako.
Ezala na ntango nini, soki emonani ete nkisi bazali kopesa yo ebongi na yo te, bakopesa yo nkisi mosusu ndenge minganga basalaka. Na lopitalo, ekobanda kozala ata na monganga moko ya boyekoli mikolo nyonso. Okoki koya kokutana na monganga ntango nyonso oyo oyoki nzoto malamu te na mikolo 28 oyo boyekoli ekosalema.
Bakolandela mwana na yo nsima ya kobotama na ye na sanza 1, 3, 6 mpe 12.
Bakopesa yo nimero ya telephone ya mokambi ya boyekoli mpo obenga ye soki ozali na mituna.
Soki olingi, tokosepela kosala yo baekzame mpo na koyeba soki ozali na grupe nini ya makila, koyeba soki ozali na maladi moko oyo esalaka ete moto asila makila pambapamba. Makambo tokomona na baekzame wana ekosunga minganga bayeba ndenge ya kosalisa yo mpo obota malamu. Tokoyebisa yo makambo oyo tokomona na baekzame mbala moko soki tosilisi kosala yango. Mokolo okobota, tokosepela kozwa mwa eteni ya plasenta na yo mpo na kosala baekzame mpe kotala soki ezali na mikrobe ya malaria.

MAKAMA MPE MITUNGISI

Na mboka na biso, mibeko ya minganga endimaka ete basalela nkisi babengi *artemether lumefantrine* mpo na kosalisa malaria ya makasi mingi te epai ya basi ya zemi oyo baleki sanza misato tii na libwa.
Na boyekoli oyo, ndambo ya basi bakozwa nkisi yango mikolo misato mpe bamosusu bakozwa yango mkilolo mitano. Atako nkisi yango ezalaka na mitungisi te, ekoki kobimisela yo makama oyo tomizelaki na yango te, ozala na zemi to te.
Okoki mpe kozwa mitungisi nsima ya kozwa nkisi yango. Mbala mingi, mitungisi oyo eyaka nsima ya kozwa nkisi yango (lokola kosanza, moto mpasi, kizunguzungu) eumelaka te.
Minganga bakolandela yo malamumalamu mpo na kosilisa mitungisi nyonso oyo ekoyela yo nsima ya kozwa nkisi yango, mpe bakopesa yo lisalisi ya monganga oyo esengeli mpo na mikakatano nyonso oyo ekoki koyela yo na boumeli ya boyekoli.
Ndenge bakobenda yo makila ekoki kozala mwa likama mpe okoki komiyoka mwa mabe moke mpe kolembalemba. Kasi, lokola ekosenga kobenda moto ya maladi makila mbala mingi, mokolo ya liboso bakokotisa ye na loboko mwa ntonga moko oyo ezali na plastike moko mpe bakobanda kobenda ye makila kaka wana. Yango ekosala ete ayoka mpasi mingi te. Lokola bakobanda kobenda kaka mwa makila moke, yango ekosala yo to mwana mabe te.
Baekzame mosusu oyo bakosala yo esalaka mpenza mabe te mpe minganga basalaka yango mikolo nyonso.
Minganga mpe balifulume oyo bakosala boyekoli bazwi formasyo ya malamu epai ya minganga oyo babendaka bato makila, oyo bayebi mosala yango malamu, mpe bakosala ete otungisama mingi te. Doktere moko ya boyekoli oyo akobanda kozala na lopitalo mikolo nyonso, butu moi. Monganga ya basi mpe akobanda kozala wana mpo na kolandela basi ya zemi.

MATOMBA

Na lopitalo oyo boyekoli ekosalema, minganga mpe balifulume ya boyekoli bakosalisa yo ofele. Okofuta mbongo te ata soki okei komona monganga na mikolo oyo ebongisami te na boyekoli. Soki ozali na zemi, bakolandela yo mpe na monganga ya basi oyo ayebi mosala na ye malamu; monganga yango akosala yo ekografi mpo na koyeba soki mwana azali malamu. Soki oboti, monganga moko ya boyekoli akoya kotala mwana na yo mbala minei. Soki ondimi kobota na lopitalo ya Kisangani, bakambi ya boyekoli bakofutela yo mbongo nyonso ya kilo mpe mbongo oyo basengaka mwasi oyo aboti liboso abima lopitalo. Litomba mosusu oyo okoki kozwa na boyekoli ezali ete nkisi oyo okozwa mikolo mwa mingi ekoki kobikisa yo mpenza koleka nkisi ya kozwa mikolo moke oyo ezali

koyekolama na boyekoli. Soki nkisi yango ebikisi yo mpenza, yango ekozala litomba monene mpo na yo moko mpe mwana na yo.
Makambo oyo tokoyekola ekosalisa minganga ya ekolo na yo bayeba ndenge ya kosalisa kosalisa basi ya zemi oyo bazali na malaria ya makasi mingi te. Makambo yango ekosalisa mpe basi mosusu ya zemi oyo bakobela malaria awa na RDC mpe na bikolo mosusu ya Afrika epai bato babelaka malaria.

MBONGO
Soki minganga bandimi osangana na boyekoli, okofuta lisusu mbongo ya lopitalo te. Bakambi ya boyekoli bakofutela yo mbongo nyonso ya kilo mpe oyo basengaka mwasi oyo aboti liboso abima lopitalo nsima ya kobota; bakopesa yo mpe mwa mbongo mpo na mikolo oyo okokende mosala te (dolar 10), bakopesa yo mpe transport (dolar 2) ntango okobanda kozonga na lopitalo mpo na boyekoli. Ntango okokota lopitalo, bakambi ya boyekoli bakopesa yo bilei, badra, mpe biloko mosusu oyo okosengela na yango.

MOTO YE MOKO NDE ASENGELI KONDIMA KOSANGANA NA BOYEKOLI
Moto moko te asengeli kotinda yo na makasi osangana na boyekoli oyo. Ozali na lotomo ya koboya kosangana na boyekoli oyo kozanga ete ebimisela yo makama to obungisa matomba mosusu oyo osengeli kozwa. Ata soki ondimi kosangana na boyekoli, okoki kotika kosangana na yango ntango nyonso olingi, kozanga ete minganga batika kotyela yo likebi.

SOKI MOTO ABOYI TO ATIKI KOSANGANA NA BOYEKOLI
Soki oboyi to omoni malamu otika kosangana na boyekoli, yango ekopekisa te minganga batinda yo esika oyo bayambaka bato ya maladi oyo bazali kouta libanda, epai minganga basalisaka maladi ya ndenge nyonso.

NDENGE TOKOSALELA MAKAMBO OYO TOKOMONA NA BOYEKOLI
Mbala mosusu, tokoki kokoma makambo tokomona na zulunalo moko ya minganga.Tokotya nkombo ya bato oyo bakosangana na boyekoli na zulunalo yango te. Soki boyekoli esili, okoki kosenga balimbwela yo makambo oyo minganga bakomona na boyekoli oyo.

Ntina oyo osengeli kotya SINYATIRE TO ELOMBO YA MOSAPI
Soki ondimi kosangana na boyekoli oyo, ekosenga otya sinyatire to elombo ya mosapi na yo. Sinyatire to elombo ya mosapi na yo ekomonisa ete okangi ntina ya makambo oyo bayebisi yo, oyo etali boyekoli mpe oyo ezali na mokanda oyo emonisi ete ondimi kosangana na boyekoli bindimela te. Bakopesa yo mpe kopi moko ya mokanda yango mpo obomba.

NKISI MPE LIFUTI OKOZWA SOKI OZWI LIKAMA
Iniversite ya Oxford esili kozwa baasiransi oyo esengeli mpo na mokumba oyo ezali na yango ya kopesa mbongo mpo boyekoli oyo.

Ekzame ya SIDA
Soki ozali na mikrobe ya sida, na ntembe te ekosenga ozwa mpe bankisi mosusu mpo ozala nzoto kolongono mpe obota malamu. Ekoki kozala ete bankisi yango eyokanaka te na bankisi mosusu na ndakisa bankisi ya malaria, mpe yango ekoki kobebisa boyekoli. Ezali malamu toyeba soki ozali komela bankisi mosusu.
Na balopitalo epai basi bakendaka kilo, basalaka basi ya zemi ekzame ya SIDA ofele. Ezala bazwi yo SIDA to te, minganga bakobomba likambo yango sekele. Soki osepeli koyebisa biso soki bazwi yo na SIDA to te, tokobomba mpe sekele.
Soki okoboya kosala ekzame ya SIDA to okoboya koyebisa biso soki bazwi yo na SIDA to te, yebisa yango na minganga oyo bakosala boyekoli. Mpe soki ezali bongo, bakondima te osangana na boyekoli, kasi bakotinda yo na lopitalo epai okozwa lisalisi ebongi.

Soki ondimi kosala ekzame yango, lifulume moko oyo ayebi mosala malamu akopesa yo toli mpe akolendisa yo. Balifulume yango bazali na kati ya boyekoli te. Minganga bakosalisa yo ozwa biyano na mituna na yo mpe bakosalisa yo ozwa ekateli soki olingi.

MALOBA YA NTINA

Fikofiko fio: Maloba fikofiko fio emonisi ete moto moko te akoyeba liboso soki okozala na ngambo boye to boye. Minganga mpe bakoyeba liboso te soki okozala na ngambo oyo ekozwa nkisi mikolo mingi to te.

Sekele: Makambo nyonso etali bokolongono na yo ya nzoto ekotikala sekele. Elingi koloba ete kaka minganga oyo bakosala boyekoli nde bakoyeba makambo etali bokolongono na yo ya nzoto. Moto nyono oyo akozwa mokumba ya kozongela makambo ya boyekoli oyo akozwa libaku ya komona dosye na yo ya monganga, soki esengeli, mpo na kotala soki boyekoli esalemaki malamu mpe makambo nini yango emonisaki.

Malaria ya makasi: Atako esalemaka mingi te, kasi ekoki kosalema ete obela malaria ya makasi nsima ya kozwa nkisi na boumeli ya boyekoli oyo. Soki minganga bamoni ete okomi na malaria ya makasi, bakopesa yo nkisi oyo esengeli.

Makama oyo eyebani te: Nkisi tokosalela na boyekoli oyo ezali na kati ya bankisi ya liboso oyo bapesaka bato ya maria, bakisa mpe basi ya zemi na RDC. Eyebani ete nkisi yango esalaka bato mabe te. Kasi, ekoki mpe kobimisa mitungisi oyo eyebani. Soki minganga bamoni likambo moko oyo ekotinda yo obongola makanisi na yo mpo na boyekoli, bakoyebisa yo.

Kondima kosangana na boyekoli mpe kotika kosangana na yango: Ozali na lotomo ya kondima to koboya kosanga na boyekoli, mpe soki osi obandi kosangana na boyekoli okoki kotika kosangana na yango ntango nyonso olingi, kozanga ete batuna yo mituna ebelebele mpe kozanga ete ezala likama mpo na yo.

Soki ozali na mituna sikoyo to na nsima, to soki ozwi likama moko mpo na boyekoli, benga Dr. Antoinette Tshefu (Nimero ya telefone 081-015-6910) to **Dr. Marie Onyamboko** (Nimero ya telefone 099- 002-4201).

Okoki mpe koya na biro na biso na Hôpital General ya Kinshasa, Pavillon 27, Aveni Tombalbaye 68-78, Kinshasa I-Gombe, RDC.

Boyekoli nyonso oyo esalemaka epai ya bato oyo bamipesi na bolingo na bango moko etalelamaka na komite moko ya bato ya mayele oyo ebengami IRB (Institutional Review Board), mpo bamindimisa ete ntomo ya mwana na yo mpe bolamu na ye ebebisami te.

Makambo oyo tokomona na boyekoli ekotalelama mpe na bakambi ya eteyelo babengi ESPK mpe ya Iniversite ya Oxford mpo bayeba soki mwana na yo abatelamaki malamu mpe ntomo na ye ebebisamaki te na boumeli ya ntango oyo asanganaki na boyekoli.

Soki ozali na mituna etali ntomo ya mwana na yo ntango okosangana na boyekoli, tosengi yo osolola na bakambi ya IRB na École de Santé Publique ya Kinshasa, Dr. Kayembe Kalambayi Nimero ya telefone 081 8111182.

TOPESI YO MERSI MPO NA NTANGO OPESI BISO.
KOPI MOKO YA MOKANDA OYO EKOZALA YA YO MPO OBOMBA YANGO.

MOKANDA OYO EMONISI ETE MOTO ANDIMI KOSANGANA NA BOYEKOLI BINDIMELA TE
NIMERO YA BOYEKOLI |__|__|__|__|__|

Moto ya likambo ya boyekoli: Bokokanisi ya ndenge mibale ya kosalela nkisi babengi *artemether-lumefantrine* mpo na kobikisa malaria ya makasi mingi te oyo babengi *Plasmodium falciparum* epai ya basi ya zemi na RDC.

Mokambi ya boyekoli: Dr. Antoinette Tshefu, MD, Ecole de Santé Publique ya Kinshasa, Iniversite ya Kinshasa Dr. Tshefu 081-015-6910 antoshe@yahoo.com (e-mail)

Ngai, ……. Nakangi ntina ya mokano ya boyekoli oyo mpe nandimi kosangana na yango. Nayebi ete nakoki kotika kosangana na yango ntango nyonso nalingi, kozanga ete ememela ngai likama.
Nandimi basala ngai ekzame ya SIDA mpe nandimi koyebisa makambo oyo ekzame yango ekomonisa epai ya monganga oyo azali kosala boyekoli. Nayebi ete bakobomba likambo yango sekele.

Nkombo ya moto ya maladi

Sinyatire to elombo ya mosapi * ya moto ya maladi
Dati/Ngonga

*Soki moto akoki kotanga to kokoma te, esengeli kobenga temwe moko azala wana ntango ozali kosolola na moto yango liboso andima kosangana na boyekoli. Nsima ya kotanga mpe kolimbwela moto makambo oyo ezali na mokanda oyo emonisi ete andimi kosangana na boyekoli bindimela te, mpe soki alobi ete andimi kosangana na boyekoli oyo, senga ye atya sinyatire to elembo ya mosapi na ye na mokanda yango; temwe asengeli mpe kotya sinyatire na ye mpe dati na mokanda yango. Soki temwe atye sinyatire na ye, yango emonisi ete andimi ete monganga oyo azali kosala boyekoli alimbwelaki moto yango malamu makambo oyo ezali na mokanda yango mpe emonani ete moto yango akangi ntina ya makambo yango, mpe andimi kozwa kopi moko ya mokanda yango kozanga ete batinda ye na makasi.

Nkombo ya temwe (na makomi ya minene)

Sinyatire ya temwe
Dati/Ngonga

Sinyatire ya monganga ya boyekoli
Dati/Ngonga

5. Histopathological Scoring Data sheet ALN5P trial

Study number	Trimester of infection	Unblinded Treatment group	Active placental malaria	Parasitaemia / 100RBC	Parasite Score	Inflammation score	Pigment score
FE2P-008	2	3	0	0	0	1	1
FE3P-004	3	3	1	1/100	1	2	1
FE3P-013	3	5	0	17/1000	1	1	1
FE2P-010	2	5	0	2/1000	1	2	1
FE3P-005	3	5	0	5/1000	1	1	1
FE2P-001	2	3	1	32/100	1	1	2
FE3P-019	3	3	0	0	0	2	1
FE3P-002	3	3	0	0	0	1	1
FE2P-014	2	3	1	8/100	1	1	2
FE2P-003	2	3	0	0	0	1	1
FE3P-014	3	5	0	0	0	1	1
FE3P-024	3	3	0	0	0	1	1
FE3P-003	3	5	0	0	0	2	2
FE3P-010	3	5	0	0	0	1	2
FE3P-016	3	3	1	28/100	1	2	1
FE2P-011	2	5	0	2/1000	1	2	2
FE2P-023	2	5	0	2/1000	1	1	1
FE2P-002	2	5	0	0	0	1	1
FE2P-017	2	3	0	0	0	2	1
FE3P-008	3	3	1	2/100	1	1	1
FE2P-006	2	5	0	0	0	1	1
FE3P-020	3	3	0	0	0	1	1
FE2P-007	2	3	0	0	0	1	1
FE2P-015	2	3	0	0	0	2	1
FE3P-007	3	5	1	2/100	1	1	3
FE3P-017	3	5	0	0	0	1	1
FE2P-012	2	5	1	46/100	1	1	1
FE3P-009	3	3	0	0	0	1	1
FE2P-019	2	5	0	0	0	1	1
FE3P-012	3	5	0	<3/1000	1	1	1
FE3P-001	3	5	0	0	0	1	1
FE2P-021	2	5	0	0	0	1	1
FE2P-22	2	3	0	<7/1000	1	1	1
FE2P-013	2	5	0	0	0	1	1
FE3P-006	3	3	0	0	0	1	1
FE3P-023	3	5	0	0	0	1	1
FE2P-024	2	3	0	0	0	1	1
FE3P-018	3	3	0	<4/1000	1	1	2
FE2P-018	2	3	1	84/100	1	1	1

FE2P-020	2	5	0	0	0	1	1
FE3P-022	3	3	0	0	0	1	1
FE2P-005	2	3	0	0	0	1	1
FE3P-021	3	5	1	97/100	1	2	2
FE2P-009	2	5	0	0	0	1	1

APPENDIX C. CRFs and Publication

1. **CRF ACT Trial**
2. **CRF ALN5P Trial**
3. **Publication "Randomized Comparison of the Efficacy and Tolerability of Three Artemisinin-Based Combination Treatments for Children with Acute Plasmodium falciparum Malaria in the Democratic Republic of the Congo"**

CRF Etude ACT

Date (jj/mm/aa)	_ _ / _ _ /20_ _
Centre de Santé	KINGASANI

IDENTIFICATION DU PATIENT			
Noms du patient		Initiales du Patient*	_ _ _
Nom du parent/gardien		Numéro de screening	_ _ _ _ _ _
Adresse			

* initiales du nom de famille, post nom et prénoms (1ere, 2ième et 3ième)

DEMOGRAPHIE			
Poids (kg)		Taille (cm)	
Sexe (M/F)			
Age (années)		Age (mois)	
Date de naissance (jj/mm/aa)	_ _ /_ _/_ _		

ADMISSION Répondre aux questions ci-dessous	
Inclusion (O/N) [TOUTES DOIVENT être OUI]	
Age entre 3 et 59 mois	
Monoinfection avec P. falciparum, densité entre 2000 et 200000/µl	
Poids ≥ 5 kg	
Fièvre ≥ 37.5 °C ou histoire de fièvre dans les 24heures précédentes	
Hémoglobine ≥5.0 g/dL	
Capacité d'avaler la médication orale	
Consentement des parents/gardien	
INCLURE CONSENTEMENT ECLAIRE	
Exclusion (O/N) [TOUTES DOIVENT être NON]	
Signes de danger ou de paludisme grave et compliqué	
Malnutrition sévère	
Présence de condition fébrile causée par des maladies autre que la malaria ou d'autres maladies chroniques ou sévères connues (par ex. cardiaque, rénal ou les maladies d'hépatique)	
Histoire d'allergie aux médicaments d'étude	
Histoire de traitement antipaludique adéquat dans les 72 heures précédentes	
Prophylaxie en cours avec médicaments ayant activité antipaludéenne (ex. cotrimoxazole)	

ENROLEMENT
Si tous les critères d'inclusion sont OUI et tous les critères d'exclusion sont NON, continuer avec l'enrôlement. Donnez au patient un numéro d'étude séquentiel et continuez à remplir le formulaire, autrement arrêter ici

Numéro d'étude	_ _ _

ATTRIBUTION DU TRAITEMENT Ouvrir l'enveloppe correspondant au numéro d'étude et lire sur le papier le traitement à donner ; Calculer le nombre de comprimés à donner pour chaque traitement (D-ARTEPP, Coartem, amodiaquine-artesunate+ artesunate) (voir schéma)					
Nombre de comprimés d' D-ARTEPP par jour selon le protocole					
Nombre de comprimés de Coartem par jour selon le protocole					
Nombre de comprimés d'amodiaquine-artesunate par jour selon le protocole					
Nom du Médecin		Signature		Date	_ _/_ _ / _ _

1. EVALUATION J0 (pre-Tx) - J7								
Date (jj/mm/aa)								
Jour de l'étude								
Est-ce que l'enfant a été vu? (O/N)								
Parasitologie	**Densité calculée sur 200 Globules Blancs (goutte épaisse) et multipliée par 40**							
Time H0_____								
P. falciparum (f/a)	h0		h24		h48		h72	
Gamétocytes / 1,000 GB	h0		h24		h48		h72	
P. falciparum (f/a)	h6							
Gamétocytes / 1,000 GB	h6							
P. falciparum (formes asexuées)	h12		h36		h60			
Gamétocytes / 1,000 GB	h12		h36		h60			
Température (axillaire) : _ _._°C	H0							
Température (axillaire) : _ _._°C	H2							
Température (axillaire) : _ _._°C								
Foie (cm du rebord costal)								
Rate (cm du rebord costal)								

Signes & Symptômes	Grade = 0 (absent), 1 (mineur), 2 (modéré); 3 (sévère); 4 (très sévère)					
Asthénie						
Céphalées						
Vertiges						
Douleurs abdominales						
Anorexie						
Nausées						
Vomissements						
Diarrhées*						
Autres (spécifier)						
Laboratoire						
Globules Blancs (/µL)						
Neutrophiles (%)						
Lymphocytes (%)						
Monocytes (%)						
Eosinophiles (%)						
Basophiles (%)						
Hématocrite (%)						
ASAT (UI/l)						
ALAT (UI/l)						
Bilirubine sérique (mg/l)						
Créatinine plasmatique (mg/l)						
Effets indésirables (O/N)**						
Echantillon sur papier filtre (O/N)						

*Diarrhée: au moins 6 selles liquides par jour

**Toute nouvelle pathologie apparaissant au cours du suivi. Si OUI: remplir le formulaire N°8 «Effets indésirables»

6. EVALUATION : suivi						
Date (jj/mm/aa)						
Jour de l'étude	J7	J14	J21	J28	J35	J42
Est-ce que l'enfant a été vu ? (O/N)						
Parasitologie	**Densité calculée sur 200 Globules Blancs (goutte épaisse) et multipliée par 40**					
P. falciparum (formes asexuées)						
Gamétocytes / 1,000 GB						
Température (axillaire) _ _._°C						
Foie (cm du rebord costal)						
Rate (cm du rebord costal)						
Signes & Symptômes*	**Grade = 0 (absent); 1 (mineur); 2 (modéré); 3 (sévère); 4 (très sévère)**					
Asthénie						
Céphalées						
Vertiges						
Douleurs abdominales						
Anorexie						
Nausées						
Vomissements						
Diarrhées						
Autres (spécifier)						
Laboratoire	**Les examens de la fonction hépatique ne seront mesurés que si ceux-ci sont anormaux au Jour 7** **Pas d'hématologie ou biochimie a réalisé au Jour 21 ou plus (à moins que cela ne soit demandé par le médecin)**					
Globules Blancs (/µL)						
Neutrophiles (%)						
Lymphocytes (%)						
Monocytes (%)						
Eosinophiles (%)						
Basophiles (%)						
Hématocrite (%)						
AST (UI/l)						
ALT (UI/l)						
Bilirubine sérique (mg/l)						
Créatinine plasmatique (mg/l)						
Effets indésirables ? (O/N)*						
Echantillon sur papier filtre (O/N)						

*Toute nouvelle pathologie apparaissant au cours du suivi. Si OUI : remplir le formulaire N°8 «Effets Indésirables»

6. Evaluation: suite : Tout autre jour (cad visites autres que celles prevues par le protocole)						
Date (jj/mm/aa)						
Jour de l'étude	J__	J__	J__	J__	J__	J__
Est-ce que l'enfant a été vu ? (O/N)						
Parasitologie	**Densité calculée sur 200 Globules Blancs (goutte épaisse) et multipliée par 40**					
P. falciparum (formes asexuées)						
Gamétocytes / 1,000 GB						
Température (axillaire) _ _._°C						
Foie (cm du rebord costal)						
Rate (cm du rebord costal)						
Signes & Symptômes*	**Grade = 0 (absent); 1 (mineur); 2 (modéré); 3 (sévère); 4 (très sévère)**					
Asthénie						
Céphalées						
Vertiges						
Douleurs abdominales						
Anorexie						
Nausées						
Vomissements						
Diarrhées						
Autres (spécifier)						
Laboratoire	**Les examens de la fonction hépatique ne seront mesurés que si ceux-ci sont anormaux au Jour 7** **Pas d'hématologie ou biochimie à réaliser au Jour 21 ou plus (à moins que cela ne soit demandé par le médecin)**					
Globules Blancs (/µL)						
Neutrophiles (%)						
Lymphocytes (%)						
Monocytes (%)						
Eosinophiles (%)						
Basophiles (%)						
Hématocrite (%)						
AST (UI/l)						
ALT (UI/l)						
Bilirubine sérique (mg/l)						
Créatinine plasmatique (mg/l)						
Effets indésirables ? (O/N)*						
Echantillon sur papier filtre (O/N)						

7. TRAITEMENT			
Jour de l'étude	J0	J1 (24hr)	J2 (48hr)
Date (jj/mm/aa)			
Traitement donné ? (O/N)			
A quelle heure ? (0 à 24 h.)			
D-ARTEPP ? (O/N)			
Nombre de comprimés ?			
Vomissements après traitement ? (O/N)			
Si vomissements, combien de temps après traitement ? (minutes)			
Traitement ré-administré ? (O/N)			
Heure de ré-administration (0-24 h.)			
Nombre de comprimés ré-administrés			
AQ-AR ? (O/N)			
Nombre de comprimés ?			
Vomissements après traitement ? (O/N)			
Si vomissements, combien de temps après traitement ? (minutes)			
Traitement ré-administré ? (O/N)			
Heure de ré-administration ? (0-24 h)			
Nombre de comprimés ré-administrés			
Coartem ? (O/N)			
Nombre de comprimés ?			
Vomissements après traitement ? (O/N)			
Si vomissements, combien de temps après traitement ? (minutes)			
Traitement ré-administré ? (O/N)			
Heure de ré-administration ? (0-24 h)			
Nombre de comprimés ré-administrés			

TRAITEMENT CONCOMITANT					
Médicament (nom générique)	Mg par comprimé	Nombre de comprimés par dose	Nombres de doses par jour	Date de début du traitement (jj/mm/aa)	Durée du traitement (jours)

Si le traitement d'étude a été interrompu, spécifier la raison (cocher la/les cases concernées) (X)	
ECHEC THERAPEUTIQUE PRECOCE (Early Treatment Failure/ETF)	
Signes de danger ou paludisme grave et compliqué les jours 1-3 (avec ou sans la fièvre)	
Densité parasitaire au J2 supérieure à celle du J0 (avec ou sans la fièvre)	
Parasitémie au J3 avec fièvre (TA ≥ 37.5ºC)	
ECHEC THERAPEUTIQUE TARDIF CLINIQUE (Late Clinical Failure / LCF)	
Signes de danger ou paludisme grave et compliqué les jours 4-42 (sauf les patients qui ont été classifié ETF)	
Parasitémie au J4-42 avec fièvre (TA ≥ 37.5ºC) (sauf les patients qui ont été classifié ETF)	
ECHEC THER APEUTIQUE TARDIF PARASITOLOGIQUE (Late Parasitological Failure / LPF)	
Parasitémie au J4-42 sans fièvre (TA <37.5ºC) (sauf les patients qui ont été classifié ETF)	
ADEQUATE CLINICAL AND PARASITOLOGICAL RESPONSE (ACPR) J 42	
Absence de parasitémie au J 28 (J42) ;avec ou sans la fièvre et sauf les patients qui ont été classifié ETF	
AUTRE	
Patient nécessitant un traitement parentéral	
Effet indésirable sévères nécessitant la suspension du traitement	
Décision des parents ou du gardien	
Perdu de vue	
Décès	

Traitement alternatif	
Traitement alternatif administré ? (O/N)	
Si oui : nom du médicament (générique)	
Transfusion sanguine ?	
Date début traitement ? (jj/mm/aa)	
Date fin traitement ? (jj/mm/aa)	
Nombre de doses par jour ?	
Mg par dose ?	
Voie d'administration ? (oral/parentéral)	
Résultat ? (Amélioration (O/N)	
Autre	

TRAITEMENT EFFETS INDESIRABLES					
Médicament (nom générique)	Effet indésirable (N°)*	Comprimés par dose	Doses par jour	Date début traitement (jj/mm/aa)	Durée du traitement (jours)

* voir tableau N°8 ci-dessous

8. EFFETS INDESIRABLES **Si effet indésirable (même non lié au médicament d'étude) remplir ce formulaire ; si plus de 5 effets indésirables, utiliser une autre feuille selon le même format – NB : si un traitement a été administré, remplir le tableau ci-dessus.**									
Effet indésirable (cercler le N° adéquat)	N°1		N°2		N°3		N°4		N°5	
Spécifier										
Date début (jj/mm/yy)										
Date fin (jj/mm/yy)										
Intensité (cocher le case concernée)	Mineure		Mineure		Mineure		Mineure		Mineure	
	Modérée		Modérée		Modérée		Modérée		Modérée	
	Sévère		Sévère		Sévère		Sévère		Sévère	
	Très Sévère		Très Sévère		Très Sévère		Très Sévère		Très Sévère	
	Inconnue		Inconnue		Inconnue		Inconnue		Inconnue	
Lié au médicament (cocher le case concernée)	Improbable		Improbable		Improbable		Improbable		Improbable	
	Possible		Possible		Possible		Possible		Possible	
	Probable		Probable		Probable		Probable		Probable	
	Sûrement		Sûrement		Sûrement		Sûrement		Sûrement	
	Inconnu		Inconnu		Inconnu		Inconnu		Inconnu	
Résultat (cocher le case concernée)	Guérison		Guérison		Guérison		Guérison		Guérison	
	Toujours présent		Toujours présent		Toujours présent		Toujours présent		Toujours présent	
	Séquelles		Séquelles		Séquelles		Séquelles		Séquelles	
	Décès		Décès		Décès		Décès		Décès	
	Inconnu		Inconnu		Inconnu		Inconnu		Inconnu	
Action prise (cocher le case concernée)	Aucune		Aucune		Aucune		Aucune		Aucune	
	Arrêt traitement d'étude		Arrêt traitement d'étude		Arrêt traitement d'étude		Arrêt traitement d'étude		Arrêt traitement d'étude	
	Hospitalisation		Hospitalisation		Hospitalisation		Hospitalisation		Hospitalisation	
	Autre à spécifier :		Autre à spécifier :		Autre à spécifier :		Autre à spécifier :		Autre à spécifier :	

	Grade 1 (MINEUR)	Grade 2 (MODERE)	Grade 3 (SEVERE)	Grade 4 (TRES SEVERE)
Asthénie	Diminution légère d'activité, joue toujours	Diminution modérée d'activité, joue moins	Ne participe pas aux activités habituelles, ne joue pas	Léthargique
Céphalées*	Légères, ne nécessitent pas de traitement	Traitement nécessaire	Sévère ; répond au traitement narcotique	Intraitable ; nécessite traitement narcotique répété
Vertiges	Sensations d'ébriété sans troubles de l'équilibre à la station debout	Sensations d'ébriété avec léger tangage à la station debout	Grands vertiges rotatoires provocant la chute à la station debout sans appui	Grands vertiges rotatoires avec décubitus forcé
Douleurs abdominales*	Inconfort gastrique, spasmes intestinaux légers. Pas de traitement	Douleurs abdominales modérées répondant au traitement antispasmodique oral	Nécessitant des doses répétées d'antispasmodiques	Sévère – hospitalisé pour traitement IV
Anorexie	Appétit diminué mais prends toujours de la nourriture solide	Appétit diminué, évite nourriture solide	Refuse de téter, appétit très diminué, pas de nourriture ou liquides pris (<2 ans <12 h ; > 2 ans < 24 h)	N/A
Nausées*	Légères nausées, s'alimente toujours	Nausées modérées avec diminution de l'appétit	Nausées importantes avec anorexie	Nausées très importantes avec anorexie et vomissements
Vomissements	Occasionnel	Vomissements répétés dans la journée	Vomissements répétés avec hypotension orthostatique et nécessitant réhydratation IV	Choc hypotensif ou hospitalisation nécessaire pour réhydratation IV
Diarrhées	3-4 selles liquides/jour	5-7 selles liquides/jour	Hypotension orthostatique ou > 7 selles liquides/jour ou réhydratation IV nécessaire	Choc hypotensif ou hospitalisation nécessaire pour réhydratation IV
Douleur musculaire ou articulaire*	Légères, plaintes localisées	Moyennes, plaintes diffuses	Douleurs aiguës avec diminution objective de la force musculaire ou amplitude articulaire	N/A
Toux	Occasionnelle, pas de traitement nécessaire	Continue, traitement nécessaire	Non contrôlée avec dyspnée et limitation des activités	Cyanoses, stridor, Dyspnée sévère
Prurit	Prurit sans rash	Rash ou prurit sans rash mais qui empêche de dormir	Urticaire moyenne	Urticaire sévère, anaphylaxie, angioedeme
Acouphènes*	Léger sifflement ou rugissement/grondement	Bourdonnement modéré ou rugissement/grondement	Bourdonnement sévère ou rugissement/grondement avec une perte de l'audition associée	N/A
Troubles du comportement	Difficulté moyenne de se; confusion ou agitation moyenne; activités journalières normales ; pas de traitement	Confusion ou agitation modérées; activités journalières légèrement limitées ; traitement minime	Confusion ou agitation sévère; Assistance nécessaire pour les activités journalières ; traitement nécessaire	Psychose; hospitalisation nécessaire
Syndrome grippal (IRA viral)	Congestion nasale moyenne, rhinorrhée moyenne, pas de toux	Congestion nasale modérée, rhinorrhée modérée, toux présente	N/A	N/A
* Seulement chez les enfants âgés > 3 ans. Répondez N/A pour des enfants plus jeunes ou ceux incapable de répondre.				

CASE REPORT FORM

Version 2.0 (27 August 2013)

Comparison of two regimens of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria in pregnant women in the Democratic Republic of Congo

(ALN5P)

Screening Number S|__|__|__|__|-|__|__|__|__|

Subject Number |__|__|__|__|-|__|__|__|

Subject Initials |__|__|__| (first letter of each name and surname)

Group

- ○ **Pregnant 2nd trimester**
- ○ **Pregnant 3rd trimester**
- ○ **Non-Pregnant**

Arm

- ○ **ALN3 (3-day)**
- ○ **ALN5 (5-day)**

Contents

ALN5P	Screening No. **S**|__|__|__|__|-|__|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

SCREENING

Informed consent

Informed consent agreed ○1 Yes ○0 No

Date of written informed consent obtained |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

Inclusion Criteria (all should be "Yes" or "NA")	Yes1	No0	NA8
1. Age ≥ 18 and ≤ 45 years?	○1	○0	
2. *P. falciparum* parasitaemia ≥ 100 parasites/µL and less than 200.000 parasites/ µL?	○1	○0	
3. Hematocrit ≥ 21%?	○1	○0	
4. Negative HIV test?	○1	○0	
5. Written informed consent provided?	○1	○0	
6. Able and willing to stay for 3 or 5 days at the hospital and to comply with the follow-up schedule?	○1	○0	
7. **[For Non-pregnant subject]** Negative pregnancy test?	○1	○0	○8
8. **[For Pregnant subject]** Gestational Age ≥ 14 weeks?	○1	○0	○8
9. **[For Pregnant subject]** Singleton viable fetus?	○1	○0	○8

Exclusion Criteria (all should be "No" or "NA")	Yes1	No0	NA8
1. Severe malaria or signs of severe malaria?	○1	○0	
2. Medical conditions requiring concomitant drug treatment or transfer to a different hospital?	○1	○0	
3. Intake of artemether-lumefantrine within the two previous weeks?	○1	○0	
4. Known allergy to the study drugs?	○1	○0	
5. **[For Pregnant subject]** Signs of labour?	○1	○0	○8
6. **[For Pregnant subject]** Fetal abnormalities identified by ultrasound?	○1	○0	○8

Is subject eligible? ○1 Yes ○0 No (screen failure)

If enrolled: ○1 Pregnant 2nd trimester ○2 Pregnant 3rd trimester ○3 Non pregnant

○1 ALN3 (3-day) ○2 ALN5 (5-day)

Subject number |__|__|__|__|-|__|__|__|

Enrolment date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(e.g. 01-Jan-2013)* time (24 hour) |__|__|:|__|__| *(eg.14:00)*

Eligibility criteria confirmed by

_____ Investigator (NAME) _____ Signature Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(e.g. 01-Jan-2013)*

ALN5P	Screening No. **S**|__|__|__|__|-|__|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

SCREENING **Date of screening** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\|
(eg. 01-Jan-2013)

Demographics

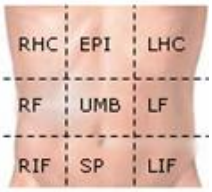
Date of birth \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-\|__\|__\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*

OR estimated age \|__\|__\| years \|__\|__\| months

Weight |__|__|__|.|__| kg	Height |__|__|__|.|__| cm

Symptoms of malaria

*Duration – round to the nearest half day. If symptom occurs on visit day, record duration=1.

Symptoms	Yes$_1$	No$_0$	Duration* (days)	Symptoms	Yes$_1$	No$_0$	Duration* (days)
1. Fever If yes, current temp |__|__|.|__| ˚C	○$_1$	○$_0$	|__|__|.|__|	8. Tiredness	○$_1$	○$_0$	|__|__|.|__|
2. Dizziness	○$_1$	○$_0$	|__|__|.|__|	9. Abdominal pain	○$_1$	○$_0$	|__|__|.|__|
3. Headache	○$_1$	○$_0$	|__|__|.|__|	9a 	☐ RHC ☐ EPI ☐ LHC ☐ RF ☐ UMB ☐ LF ☐ RIF ☐ SP ☐ LIF		
4. Nausea	○$_1$	○$_0$	|__|__|.|__|				
5. Anorexia	○$_1$	○$_0$	|__|__|.|__|				
6. Vomiting If yes, |__|__| times/24 hrs	○$_1$	○$_0$	|__|__|.|__|				
7. Diarrhoea If yes, |__|__| times/24 hrs	○$_1$	○$_0$	|__|__|.|__|				
If there are other symptoms, fill below							
10. _____			|__|__|.|__|				
11. _____			|__|__|.|__|				
12. _____			|__|__|.|__|				
13. _____			|__|__|.|__|				
14. _____			|__|__|.|__|				
15. _____			|__|__|.|__|				

Obstetrical History ○$_1$ Yes, fill below ○$_0$ No ○$_8$ NA (if non-pregnant)

Last Menstrual Period \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-\|__\|__\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*

Gestational Age \|__\|__\| weeks \|__\|__\| days (based on LMP)

ALN5P	Screening No. **S**|__|__|__|__|-|__|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

SCREENING

Ultrasonography

○0 Not performed ○1 performed, fill below detail ○8 NA (if non-pregnant)

Date *(eg. 01-Jan-2013)* |__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	Time (24 hour) *(eg. 14:00)* |__|__|:|__|__|
Fetal viability (heart beat detected):	○1 Yes, Heart beat count |__|__|__| /minute ○0 No ○8 Not examined
Singleton pregnancy	○1 Yes ○0 No ○8 Not examined
Fetal abnormalities	○1 Yes, specify _____ ○0 No ○8 Not examined
Gestational Age from head circumference	|__|__| weeks |__|__| days

Other: _____

_____

_____

_____

Screening tests & blood collection

Pregnancy test (urine) *(only non-pregnant women)*	○1 Positive	○2 Negative	○8 Not done
Haemoglobin |__|__|.|__| g/dL	**OR**	Haematocrit |__|__|.|__| %	
RDT for Malaria result	○1 Positive	○2 Negative	○8 Not done
HIV test result	○1 Positive	○2 Negative	○8 Not done
Hemoglobin β^s (Sickle Cell Disease)	○1 Positive	○2 Negative	○8 Not done
α^+-thalassemia	○1 Positive	○2 Negative	○8 Not done

Malaria Blood Smear

○1 performed, fill below ○2 Not performed ○8 NA (if RDT negative)

** NC = Not countable due to bad slide quality*

Planned time point **SCREENING**	Date on slide |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*	Time (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM

Pf. parasite count ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) Parasitaemia _____ /µL

Pf. gametocytes ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)\|__\|__\| Trophozoite (%)\|__\|__\| Schizont (%)\|__\|__\|

Pigment ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

TREATMENT D0 – D4

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__|
	Subject Initials |__|__|__|

TREATMENT (artemether-lumefantrine) **ARM:** ○ ALN3 (3-day) ○ ALN5 (5-day)

Day	Hr	Date *(eg. 01-Jan-2013)*	Time *(eg. 14:00)*	No. of Tabs	Vomiting?	Time vomited	Does subject receive the repeated dose? ○1Yes ○0No				Staff Initials
							Repeat Time *(eg. 14:00)*	Repeated dose No. of Tabs	Vomiting after repeated dose?	Time vomited	
D0	0	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	
	8	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	
D1	24	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	
	36	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	
D2	48	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	
	60	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	
D3*	72	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	
	84	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	
D4*	96	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	
	108	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|.|__|	○1Yes ○0No	|__|__|:|__|__|	

*D3 and D4 are for 5-day treatment arm.

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

BASELINE (D0)

Date of Visit |__|__|-|__|__|__|-20|__|__|
(eg. 01-Jan-2013)

Past Medical History

Does subject have any past medical history? ○0 No ○1 Yes, fill below detail

No.	Medical Condition/ Diseases	Date of diagnosis *(eg. 01-Jan-2013)*	Status and End date *(eg. 01-Jan-2013)*
1		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	○1 Ongoing ○2 Resolved|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|
2		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	○1 Ongoing ○2 Resolved|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|
3		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	○1 Ongoing ○2 Resolved|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|
4		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	○1 Ongoing ○2 Resolved|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|
5		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	○1 Ongoing ○2 Resolved|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|

Medication History

Does subject have any medication history? ○0 No ○1 Yes, fill below detail

(including SP for Intermittent Preventive Treatment)

No.	Medication	Start Date *(eg. 01-Jan-2013)*	Stop Date **(eg. 01-Jan-2013)**	Indication
1		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Ongoing	
2		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Ongoing	
3		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Ongoing	
4		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Ongoing	
5		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Ongoing	
6		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Ongoing	
7		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Unknown	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐8 Ongoing	

BASELINE (D0)

Obstetrical History

Is this the first pregnancy? ○1 Yes ○0 No, fill below detail ○8 NA (if non-pregnant)

List all pregnancies including miscarriage and abortions:

Total number of pregnancies	Number living	Full Term (live births >37 wks)	Premature	Stillbirth (>28 weeks GA)	Miscarriages (<28 weeks GA)	Ectopic pregnancies	Abortion	Neonatal deaths

Notes: _____

_____

Obstetric Examination

○0 Not performed ○1 performed, fill below detail ○8 NA (if non-pregnant)

Fetal Assessment: Fundal height |__|__| cm Fetal Heart Beat |__|__|__|bpm

Physical Examination

○0 Not performed ○1 performed, fill below detail

Body System	Normal1	Abnormal2	Not examined8	Specify if abnormal
General appearance	○1	○2	○8	
Neurologic	○1	○2	○8	
Head/neck	○1	○2	○8	
Lungs	○1	○2	○8	
Heart	○1	○2	○8	
Abdomen	○1	○2	○8	**Liver** sizes: □8Not examined |__|__| cm **Spleen** sizes: □8Not examined |__|__| cm
Extremities	○1	○2	○8	**Edema legs** ○1 Yes ○0 No ○8 Not examined
Lymph nodes	○1	○2	○8	
Skin	○1	○2	○8	

Other: Is extra page attached? ○1 Yes ○0 No

_____

_____

_____

BASELINE (D0)

Antipyretic Medication

Did subject take any antipyretic medication 24 hours before drug administration? ○0 No ○1 Yes, fill below detail

Name of drug	Dose (mg)	Date *(eg. 01-Jan-2013)*	Time (24 hrs) *(eg. 14:00)*
		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|
		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|
		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|
		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|
		|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|

Urine Test

Is sample collected for urine test? ○0 No ○1 Yes, fill below detail ○8 NA (if non-pregnant)

Date *(eg. 01-Jan-2013)* \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| time (24 hour) of sample *(eg. 14:00)* \|__\|__\|:\|__\|__\|

Albumin	○1 Positive, provide result: ○1 trace ○2 1+ ○3 2+ ○2 Negative ○8 Not done
Glucose	○1 Positive, provide result: ○1 trace ○2 1+ ○3 2+ ○2 Negative ○8 Not done
Colour	○1 Done, describe _____ ○8 Not done

TESTS (D0-D4)

Electrocardiography (ECG)

	D0	Day of Discharge *(D2 if 3-day arm, D4 if 5-day arm)*
Is ECG performed?	○0 No ○1 Yes, fill below detail	○0 No ○1 Yes, fill below detail
Date *(eg. 01-Jan-2013)*	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|
Time (24 hour) *(eg. 14:00)*	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|
Result	○1 Normal ○2 Abnormal, NCS specify _____ ○3 Abnormal, CS specify _____ ○8 No result	○1 Normal ○2 Abnormal, NCS specify _____ ○3 Abnormal, CS specify _____ ○8 No result

Complete Blood Count

	D0	Day of Discharge *(D2 if 3-day arm, D4 if 5-day arm)*	Any other Day
Is sample collected for CBC?	○0 No ○1 Yes, fill below detail	○0 No ○1 Yes, fill below detail	○0 No ○1 Yes, fill below detail
Date *(eg. 01-Jan-2013)*	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|
Time (24 hour) of sample *(eg. 14:00)*	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|
Haematocrit (Hct)	|__|__|.|__|% ☐8 Not done	|__|__|.|__|% ☐8 Not done	|__|__|.|__|% ☐8 Not done
Haemoglobin (Hb)	|__|__|.|__|g/dL ☐8 Not done	|__|__|.|__|g/dL ☐8 Not done	|__|__|.|__|g/dL ☐8 Not done
Red Blood Cells (RBC)	|__|__|__|__|.|__|10^3/uL ☐8 Not done	|__|__|__|__|.|__|10^3/uL ☐8 Not done	|__|__|__|__|.|__|10^3/uL ☐8 Not done
MCV	|__|__|__|.|__|fL ☐8 Not done	|__|__|__|.|__|fL ☐8 Not done	|__|__|__|.|__|fL ☐8 Not done
White Blood Cells (WBC)	|__|__|__|.|__|10^3/uL ☐8 Not done	|__|__|__|.|__|10^3/uL ☐8 Not done	|__|__|__|.|__|10^3/uL ☐8 Not done
Lymphocytes (LYMPH)	|__|__|.|__|% ☐8 Not done	|__|__|.|__|% ☐8 Not done	|__|__|.|__|% ☐8 Not done
Eosinophils (EOS)	|__|__|.|__|% ☐8 Not done	|__|__|.|__|% ☐8 Not done	|__|__|.|__|% ☐8 Not done
Neutrophils (NEU)	|__|__|.|__|% ☐8 Not done	|__|__|.|__|% ☐8 Not done	|__|__|.|__|% ☐8 Not done
Monocytes (MONO)	|__|__|.|__|% ☐8 Not done	|__|__|.|__|% ☐8 Not done	|__|__|.|__|% ☐8 Not done
Platelets (PLT)	|__|__|__|.|__|10^3/uL ☐8 Not done	|__|__|__|.|__|10^3/uL ☐8 Not done	|__|__|__|.|__|10^3/uL ☐8 Not done
Others, specify _____			

TESTS (D0-D4)

Biochemistry

	D0	Day of Discharge *(D2 if 3-day arm, D4 if 5-day arm)*	Any other Day
Is sample collected for biochemistry?	○0 No ○1 Yes, fill below detail	○0 No ○1 Yes, fill below detail	○0 No ○1 Yes, fill below detail
Date *(eg. 01-Jan-2013)*	|__|__|-|__|__|__|- 20|__|__|	|__|__|-|__|__|__|- 20|__|__|	|__|__|-|__|__|__|- 20|__|__|
Time (24 hour) of sample *(eg. 14:00)*	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|	|__|__|:|__|__|
Creatinine	|__|__|.|__| mg/dL ☐8 Not done	|__|__|.|__| mg/dL ☐8 Not done	|__|__|.|__| mg/dL ☐8 Not done
Alanine aminotransferase (ALT)	|__|__|__|.|__| U/L ☐8 Not done	|__|__|__|.|__| U/L ☐8 Not done	|__|__|__|.|__| U/L ☐8 Not done
Aspartate aminotransferase (AST)	|__|__|__|.|__| U/L ☐8 Not done	|__|__|__|.|__| U/L ☐8 Not done	|__|__|__|.|__| U/L ☐8 Not done
Albumin	|__|__|.|__|__| g/dL ☐8 Not done	|__|__|.|__|__| g/dL ☐8 Not done	|__|__|.|__|__| g/dL ☐8 Not done
Glucose	|__|__|__| mg/dL ☐8 Not done	|__|__|__| mg/dL ☐8 Not done	|__|__|__| mg/dL ☐8 Not done

Others, specify _____

Dried blood spots for PCR (D0)

D0	○0 Not collected ○1 Collected	Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*	time (24 hour) of sample |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*
D1	○0 Not collected ○1 Collected	Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*	time (24 hour) of sample |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*
D2	○0 Not collected ○1 Collected	Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*	time (24 hour) of sample |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*
D3*	○0 Not collected ○1 Collected	Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*	time (24 hour) of sample |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*
D4*	○0 Not collected ○1 Collected	Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*	time (24 hour) of sample |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

*D3, D4 are for 5-day arm.

TESTS (D0-D4)

Blood Collection Times for Parasites Clearance Time

Malaria Blood Smear

Planned time point **D0 H0** **Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

Planned time point **D0 H6** **Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

Planned time point **D0 H12** **Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

Planned time point **D1 H24** **Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

TESTS (D0-D4)

Blood Collection Times for Parasites Clearance Time

Malaria Blood Smear

Planned time point **D1 H36** **Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

Planned time point **D2 H48** **Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

Planned time point **D2 H60** **Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

Planned time point **D3 H72** **Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

TESTS (D0-D4)

Blood Collection Times for Parasites Clearance Time

Malaria Blood Smear

Planned time point **D3 H84** **Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

Planned time point **D4 H96** **Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

PK Collection

Time point		Is PK sample collected? No$_0$	Is PK sample collected? Yes$_1$	Scheduled Date *(eg. 01-Jan-2013)* Scheduled Time *(24 hours)*	Actual Date *(eg. 01-Jan-2013)*	Actual Time (24 hours) *(eg.14:00)*
Fixed	0 hr (pre-dose)	○$_0$	○$_1$	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|
Sparse	0-3 hr	○$_0$	○$_1$	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|
	3-6 hr	○$_0$	○$_1$	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|
	6-12 hr	○$_0$	○$_1$	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|
	12-60 hr	○$_0$	○$_1$	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|
	60-72 hr	○$_0$	○$_1$	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|
	72-144 hr	○$_0$	○$_1$	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	|__|__|:|__|__|

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

TESTS (D0-D4)

Vital Signs

	Date and time	Vital Signs				Fetal Heart Rate (bpm)
		PR (bpm)	RR (bpm)	Body Temp (˚C)	BP (mmHg)	
D0	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|__| ☐8 Not done	|__|__| ☐8 Not done	|__|__|.|__| ☐8 Not done	|__|__|__|/|__|__|__| ☐8 Not done	|__|__|__| ☐8 Not done
D1	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|__| ☐8 Not done	|__|__| ☐8 Not done	|__|__|.|__| ☐8 Not done	|__|__|__|/|__|__|__| ☐8 Not done	|__|__|__| ☐8 Not done
D2	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|__| ☐8 Not done	|__|__| ☐8 Not done	|__|__|.|__| ☐8 Not done	|__|__|__|/|__|__|__| ☐8 Not done	|__|__|__| ☐8 Not done
D3*	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|__| ☐8 Not done	|__|__| ☐8 Not done	|__|__|.|__| ☐8 Not done	|__|__|__|/|__|__|__| ☐8 Not done	|__|__|__| ☐8 Not done
D4*	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|__| ☐8 Not done	|__|__| ☐8 Not done	|__|__|.|__| ☐8 Not done	|__|__|__|/|__|__|__| ☐8 Not done	|__|__|__| ☐8 Not done

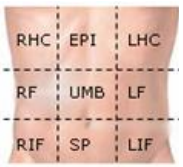
*D3, D4 are for 5-day arm.

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

SYMPTOMS (D1-D4)

Symptoms

(Grading: 1= mild, 2= moderate, 3= severe, 4= life-threatening)

Symptoms	D1		D2		D3*		D4*	
		Grading		Grading		Grading		Grading
1. Fever	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
2. Dizziness	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
3. Headache	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
4. Nausea	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
5. Anorexia	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
6. Vomiting	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
	If yes, |__|__| times/24 hrs		If yes, |__|__| times/24 hrs		If yes, |__|__| times/24 hrs		If yes, |__|__| times/24 hrs	
7. Diarrhoea	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
	If yes, |__|__| times/24 hrs		If yes, |__|__| times/24 hrs		If yes, |__|__| times/24 hrs		If yes, |__|__| times/24 hrs	
8. Tiredness	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
9. Abdominal pain	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
9a 	☐RHC ☐EPI ☐LHC ☐RF ☐UMB ☐LF ☐RIF ☐SP ☐LIF		☐RHC ☐EPI ☐LHC ☐RF ☐UMB ☐LF ☐RIF ☐SP ☐LIF		☐RHC ☐EPI ☐LHC ☐RF ☐UMB ☐LF ☐RIF ☐SP ☐LIF		☐RHC ☐EPI ☐LHC ☐RF ☐UMB ☐LF ☐RIF ☐SP ☐LIF	
If there are other symptoms, fill below								
10._____	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
11._____	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
12._____	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
13._____	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
14._____	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|
15._____	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|	O1Yes O0No	|__|

*D3, D4 are for 5-day arm.

Follow up

D7, D14, D21, D28, D35, D42

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D7)

Date of Visit \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\|
(eg. 01-Jan-2013)

Physical Examination

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Body System	Normal1	Abnormal2	Not examined8	Specify if abnormal
General appearance	○1	○2	○8	
Neurologic	○1	○2	○8	
Head/neck	○1	○2	○8	
Lungs	○1	○2	○8	
Heart	○1	○2	○8	
Abdomen	○1	○2	○8	**Liver** sizes: ☐8Not examined |__|__| cm **Spleen** sizes: ☐8Not examined |__|__| cm
Extremities	○1	○2	○8	**Edema legs** ○1 Yes ○0 No ○8 Not examined
Lymph nodes	○1	○2	○8	
Skin	○1	○2	○8	

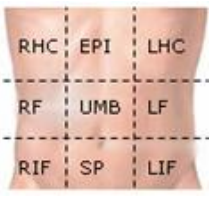
Other: Is extra page attached? ○1 Yes ○0 No

_____

_____

Symptoms

*Duration – round to the nearest half day. If symptom occurs on visit day, record duration=1 days.

Symptoms	Yes1	No0	Duration	Symptoms	Yes1	No0	Duration
1. Fever	○1	○0	|__|__|.|__|	8. Tiredness	○1	○0	|__|__|.|__|
2. Dizziness	○1	○0	|__|__|.|__|	9. Abdominal pain	○1	○0	|__|__|.|__|
3. Headache	○1	○0	|__|__|.|__|	9a 	☐ RHC ☐ EPI ☐ LHC ☐ RF ☐ UMB ☐ LF ☐ RIF ☐ SP ☐ LIF		
4. Nausea	○1	○0	|__|__|.|__|				
5. Anorexia	○1	○0	|__|__|.|__|				
6. Vomiting If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				
7. Diarrhoea If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				
If there are other symptoms, fill below							
10. _____			|__|__|.|__|	13. _____			|__|__|.|__|
11. _____			|__|__|.|__|	14. _____			|__|__|.|__|
12. _____			|__|__|.|__|	15. _____			|__|__|.|__|

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D7)

Fetal Assessment	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail	○8 NA (if non-pregnant)
Gestational Age (based on US)	☐8 Not done	|__|__| weeks|__|__| days	
Fundal height	☐8 Not done	|__|__| cm	
Fetal Heart Beat	☐8 Not done	|__|__|__|bpm	

Other:_____

_____

Vital signs	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail		
Time	**PR** (bpm)	**RR** (bpm)	**Body Temperature** (˚C)	**BP** (mmHg)
|__|__|:|__|__|	|__|__|__|	|__|__|	|__|__|.|__|	|__|__|__|/|__|__|__|

Blood sample collection	○1 Not collected	○0 Collected, fill below detail
Was Dried Blood Spot collected?	○1 Yes ○0 No	
PK (D7) Was PK sample collected for **D7**?	**Scheduled date** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| Time |__|__|:|__|__| ○1 Yes Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| Time |__|__|:|__|__| ○0 No	
Haemoglobin |__|__|.|__|g/dL	**OR**	Haematocrit |__|__|.|__|%

Biochemistry		
Creatinine	☐8 Not done	|__|__|.|__| mg/dL
Alanine aminotransferase (ALT)	☐8 Not done	|__|__|__|.|__| U/L
Aspartate aminotransferase (AST)	☐8 Not done	|__|__|__|.|__| U/L
Albumin	☐8 Not done	|__|__|.|__|__| g/dL
Glucose	☐8 Not done	|__|__|__| mg/dL

Others, specify _____

Malaria Blood Smear (Malaria Laboratory Staff)

Planned time point **D7** **Date on slide** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) \|__\|__\|:\|__\|__\| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) Parasitaemia _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)\|__\|__\| Trophozoite (%)\|__\|__\| Schizont (%)\|__\|__\| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D14)

Date of Visit \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\|
(eg. 01-Jan-2013)

Physical Examination

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Body System	Normal1	Abnormal2	Not examined8	Specify if abnormal
General appearance	○1	○2	○8	
Neurologic	○1	○2	○8	
Head/neck	○1	○2	○8	
Lungs	○1	○2	○8	
Heart	○1	○2	○8	
Abdomen	○1	○2	○8	**Liver** sizes: □8Not examined |__|__| cm **Spleen** sizes: □8Not examined |__|__| cm
Extremities	○1	○2	○8	**Edema legs** ○1 Yes ○0 No ○8 Not examined
Lymph nodes	○1	○2	○8	
Skin	○1	○2	○8	

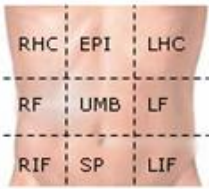
Other: Is extra page attached? ○1 Yes ○0 No

_____

_____

Symptoms

*Duration – round to the nearest half day. If symptom occurs on visit day, record duration=1 days.

Symptoms	Yes1	No0	Duration	Symptoms	Yes1	No0	Duration
1. Fever	○1	○0	|__|__|.|__|	8. Tiredness	○1	○0	|__|__|.|__|
2. Dizziness	○1	○0	|__|__|.|__|	9. Abdominal pain	○1	○0	|__|__|.|__|
3. Headache	○1	○0	|__|__|.|__|	9a 	□ RHC □ EPI □ LHC □ RF □ UMB □ LF □ RIF □ SP □ LIF		
4. Nausea	○1	○0	|__|__|.|__|				
5. Anorexia	○1	○0	|__|__|.|__|				
6. Vomiting If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				
7. Diarrhoea If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				

If there are other symptoms, fill below

10. _____	|__|__|.|__|	13. _____	|__|__|.|__|
11. _____	|__|__|.|__|	14. _____	|__|__|.|__|
12. _____	|__|__|.|__|	15. _____	|__|__|.|__|

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D14)

Fetal Assessment

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail ○8 NA (if non-pregnant)

Gestational Age (based on US)	☐8 Not done	|__|__| weeks|__|__| days
Fundal height	☐8 Not done	|__|__| cm
Fetal Heart Beat	☐8 Not done	|__|__|__|bpm

Other:

_____

_____

Vital signs

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Time	**PR** (bpm)	**RR** (bpm)	**Body Temperature** (˚C)	**BP** (mmHg)
|__|__|:|__|__|	|__|__|__|	|__|__|	|__|__|.|__|	|__|__|__|/|__|__|__|

Blood sample collection

○0 Not collected ○1 Collected, fill below detail

Was Dried Blood Spot collected?	○1 Yes ○0 No
PK (192 – 336 hrs) Was PK sample collected for this period?	**Scheduled date** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| Time |__|__|:|__|__| ○1 Yes Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| Time |__|__|:|__|__| ○0 No
PK (D14) Was PK sample collected for **D14**?	**Scheduled date** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| Time |__|__|:|__|__| ○1 Yes Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| Time |__|__|:|__|__| ○0 No

Haemoglobin \|__\|__\|.\|__\|g/dL **OR** Haematocrit \|__\|__\|.\|__\|%

Malaria Blood Smear (Malaria Laboratory Staff)

Planned time point **D14** **Date on slide** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) \|__\|__\|:\|__\|__\| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) Parasitaemia _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)\|__\|__\| Trophozoite (%)\|__\|__\| Schizont (%)\|__\|__\| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D21)

Date of Visit \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*

Physical Examination

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Body System	Normal1	Abnormal2	Not examined8	Specify if abnormal
General appearance	○1	○2	○8	
Neurologic	○1	○2	○8	
Head/neck	○1	○2	○8	
Lungs	○1	○2	○8	
Heart	○1	○2	○8	
Abdomen	○1	○2	○8	**Liver** sizes: ☐8Not examined |__|__| cm **Spleen** sizes: ☐8Not examined |__|__| cm
Extremities	○1	○2	○8	**Edema legs** ○1 Yes ○0 No ○8 Not examined
Lymph nodes	○1	○2	○8	
Skin	○1	○2	○8	

Other: Is extra page attached? ○1 Yes ○0 No

_____

_____

Symptoms

*Duration – round to the nearest half day. If symptom occurs on visit day, record duration=1 days.

Symptoms	Yes1	No0	Duration	Symptoms	Yes1	No0	Duration
1. Fever	○1	○0	|__|__|.|__|	8. Tiredness	○1	○0	|__|__|.|__|
2. Dizziness	○1	○0	|__|__|.|__|	9. Abdominal pain	○1	○0	|__|__|.|__|
3. Headache	○1	○0	|__|__|.|__|	9a 	☐ RHC ☐ EPI ☐ LHC ☐ RF ☐ UMB ☐ LF ☐ RIF ☐ SP ☐ LIF		
4. Nausea	○1	○0	|__|__|.|__|				
5. Anorexia	○1	○0	|__|__|.|__|				
6. Vomiting If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				
7. Diarrhoea If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				
If there are other symptoms, fill below							
10. _____			|__|__|.|__|	13. _____			|__|__|.|__|
11. _____			|__|__|.|__|	14. _____			|__|__|.|__|
12. _____			|__|__|.|__|	15. _____			|__|__|.|__|

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D21)

Fetal Assessment	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail	○8 NA (if non-pregnant)
Gestational Age (based on US)	☐8 Not done	|__|__| weeks|__|__| days	
Fundal height	☐8 Not done	|__|__| cm	
Fetal Heart Beat	☐8 Not done	|__|__|__|bpm	
Other: _____ _____			

Vital signs	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail		
Time	**PR** (bpm)	**RR** (bpm)	**Body Temperature** (˚C)	**BP** (mmHg)
|__|__|:|__|__|	|__|__|__|	|__|__|	|__|__|.|__|	|__|__|__|/|__|__|__|

Blood sample collection	○0 Not collected	○1 Collected, fill below detail		
Was Dried Blood Spot collected?	○1 Yes	○0 No		
Haemoglobin |__|__|.|__|g/dL	**OR**	Haematocrit |__|__|.|__|%		

Malaria Blood Smear (Malaria Laboratory Staff)						
Planned time point **D21**	**Date on slide** |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*				**Time** (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*	
Species *(more than one allowed)*	☐ Negative	☐ PF	☐ PV	☐ PO	☐ PM	
***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) Parasitaemia _____ /µL						
***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)						
Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__|					**Pigment** ○ Present ○ Absent	
Slide quality ☐ Good	☐ Bad smear	☐ Bad staining	☐ No smear	☐ Many WBC	☐ Broken slide	

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D28)

Date of Visit \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*

Physical Examination

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Body System	Normal1	Abnormal2	Not examined8	Specify if abnormal
General appearance	○1	○2	○8	
Neurologic	○1	○2	○8	
Head/neck	○1	○2	○8	
Lungs	○1	○2	○8	
Heart	○1	○2	○8	
Abdomen	○1	○2	○8	**Liver** sizes: □8Not examined |__|__| cm **Spleen** sizes: □8Not examined |__|__| cm
Extremities	○1	○2	○8	**Edema legs** ○1 Yes ○0 No ○8 Not examined
Lymph nodes	○1	○2	○8	
Skin	○1	○2	○8	

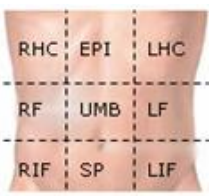
Other: Is extra page attached? ○1 Yes ○0 No

_____

_____

Symptoms

*Duration – round to the nearest half day. If symptom occurs on visit day, record duration=1 days.

Symptoms	Yes1	No0	Duration	Symptoms	Yes1	No0	Duration
1. Fever	○1	○0	|__|__|.|__|	8. Tiredness	○1	○0	|__|__|.|__|
2. Dizziness	○1	○0	|__|__|.|__|	9. Abdominal pain	○1	○0	|__|__|.|__|
3. Headache	○1	○0	|__|__|.|__|	9a 	□ RHC □ EPI □ LHC □ RF □ UMB □ LF □ RIF □ SP □ LIF		
4. Nausea	○1	○0	|__|__|.|__|				
5. Anorexia	○1	○0	|__|__|.|__|				
6. Vomiting If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				
7. Diarrhoea If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				

If there are other symptoms, fill below

10. _____	|__|__|.|__|	13. _____	|__|__|.|__|
11. _____	|__|__|.|__|	14. _____	|__|__|.|__|
12. _____	|__|__|.|__|	15. _____	|__|__|.|__|

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D28)

Fetal Assessment	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail	○8 NA (if non-pregnant)
Gestational Age (based on US)	☐8 Not done	|__|__| weeks|__|__| days	
Fundal height	☐8 Not done	|__|__| cm	
Fetal Heart Beat	☐8 Not done	|__|__|__|bpm	
Other: _____ _____			

Vital signs	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail		
Time	**PR** (bpm)	**RR** (bpm)	**Body Temperature** (˚C)	**BP** (mmHg)
|__|__|:|__|__|	|__|__|__|	|__|__|	|__|__|.|__|	|__|__|__|/|__|__|__|

Blood sample collection	○0 Not collected	○1 Collected, fill below detail
Was Dried Blood Spot collected?	○1 Yes	○0 No

Haemoglobin \|__\|__\|.\|__\|g/dL **OR** Haematocrit \|__\|__\|.\|__\|%

Malaria Blood Smear (Malaria Laboratory Staff)

Planned time point **D28** | **Date on slide** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)* | **Time** (24 hrs) \|__\|__\|:\|__\|__\| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)\|__\|__\| Trophozoite (%)\|__\|__\| Schizont (%)\|__\|__\| | **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D35)

Date of Visit \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\|
(eg. 01-Jan-2013)

Physical Examination

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Body System	Normal1	Abnormal2	Not examined8	Specify if abnormal
General appearance	○1	○2	○8	
Neurologic	○1	○2	○8	
Head/neck	○1	○2	○8	
Lungs	○1	○2	○8	
Heart	○1	○2	○8	
Abdomen	○1	○2	○8	**Liver** sizes: ☐8Not examined |__|__| cm **Spleen** sizes: ☐8Not examined |__|__| cm
Extremities	○1	○2	○8	**Edema legs** ○1 Yes ○0 No ○8 Not examined
Lymph nodes	○1	○2	○8	
Skin	○1	○2	○8	

Other: Is extra page attached? ○1 Yes ○0 No

_____

_____

Symptoms

*Duration – round to the nearest half day. If symptom occurs on visit day, record duration=1 days.

Symptoms	Yes1	No0	Duration	Symptoms	Yes1	No0	Duration
1. Fever	○1	○0	|__|__|.|__|	8. Tiredness	○1	○0	|__|__|.|__|
2. Dizziness	○1	○0	|__|__|.|__|	9. Abdominal pain	○1	○0	|__|__|.|__|
3. Headache	○1	○0	|__|__|.|__|	9a 	☐ RHC ☐ EPI ☐ LHC ☐ RF ☐ UMB ☐ LF ☐ RIF ☐ SP ☐ LIF		
4. Nausea	○1	○0	|__|__|.|__|				
5. Anorexia	○1	○0	|__|__|.|__|				
6. Vomiting If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				
7. Diarrhoea If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				

If there are other symptoms, fill below

10. _____	|__|__|.|__|	13. _____	|__|__|.|__|
11. _____	|__|__|.|__|	14. _____	|__|__|.|__|
12. _____	|__|__|.|__|	15. _____	|__|__|.|__|

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D35)

Fetal Assessment	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail	○8 NA (if non-pregnant)
Gestational Age (based on US)	☐8 Not done	|__|__| weeks|__|__| days	
Fundal height	☐8 Not done	|__|__| cm	
Fetal Heart Beat	☐8 Not done	|__|__|__|bpm	

Other:

_____

_____

Vital signs	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail		
Time	**PR** (bpm)	**RR** (bpm)	**Body Temperature** (˚C)	**BP** (mmHg)
|__|__|:|__|__|	|__|__|__|	|__|__|	|__|__|.|__|	|__|__|__|/|__|__|__|

Blood sample collection	○0 Not collected	○1 Collected, fill below detail
Was Dried Blood Spot collected?	○1 Yes	○0 No

Haemoglobin \|__\|__\|.\|__\|g/dL **OR** Haematocrit \|__\|__\|.\|__\|%

Malaria Blood Smear

Planned time point **D35** **Date on slide** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)* **Time** (24 hrs) \|__\|__\|:\|__\|__\| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) Parasitaemia _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)\|__\|__\| Trophozoite (%)\|__\|__\| Schizont (%)\|__\|__\| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D42)

Date of Visit \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\|
(eg. 01-Jan-2013)

Physical Examination

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Body System	Normal1	Abnormal2	Not examined8	Specify if abnormal
General appearance	○1	○2	○8	
Neurologic	○1	○2	○8	
Head/neck	○1	○2	○8	
Lungs	○1	○2	○8	
Heart	○1	○2	○8	
Abdomen	○1	○2	○8	**Liver** sizes: ☐8Not examined |__|__| cm **Spleen** sizes: ☐8Not examined |__|__| cm
Extremities	○1	○2	○8	**Edema legs** ○1 Yes ○0 No ○8 Not examined
Lymph nodes	○1	○2	○8	
Skin	○1	○2	○8	

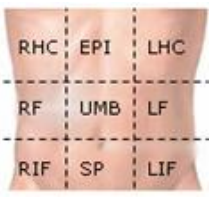
Other: Is extra page attached? ○1 Yes ○0 No

_____

_____

Symptoms

*Duration – round to the nearest half day. If symptom occurs on visit day, record duration=1 days.

Symptoms	Yes1	No0	Duration	Symptoms	Yes1	No0	Duration
1. Fever	○1	○0	|__|__|.|__|	8. Tiredness	○1	○0	|__|__|.|__|
2. Dizziness	○1	○0	|__|__|.|__|	9. Abdominal pain	○1	○0	|__|__|.|__|
3. Headache	○1	○0	|__|__|.|__|	9a 	☐ RHC ☐ EPI ☐ LHC ☐ RF ☐ UMB ☐ LF ☐ RIF ☐ SP ☐ LIF		
4. Nausea	○1	○0	|__|__|.|__|				
5. Anorexia	○1	○0	|__|__|.|__|				
6. Vomiting If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				
7. Diarrhoea If yes, |__|__| times/24 hrs	○1	○0	|__|__|.|__|				
If there are other symptoms, fill below							
10. _____			|__|__|.|__|	13. _____			|__|__|.|__|
11. _____			|__|__|.|__|	14. _____			|__|__|.|__|
12. _____			|__|__|.|__|	15. _____			|__|__|.|__|

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FOLLOW-UP (D42)

Fetal Assessment	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail	○8 NA (if non-pregnant)
Gestational Age (based on US)	☐8 Not done	|__|__| weeks|__|__| days	
Fundal height	☐8 Not done	|__|__| cm	
Fetal Heart Beat	☐8 Not done	|__|__|__|bpm	
Other: _____ _____			

Vital signs	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail		
Time	**PR** (bpm)	**RR** (bpm)	**Body Temperature** (˚C)	**BP** (mmHg)
|__|__|:|__|__|	|__|__|__|	|__|__|	|__|__|.|__|	|__|__|__|/|__|__|__|

Blood sample collection	○0 Not collected	○1 Collected, fill below detail
Was Dried Blood Spot collected?	○1 Yes	○0 No

Haemoglobin \|__\|__\|.\|__\|g/dL **OR** Haematocrit \|__\|__\|.\|__\|%

Malaria Blood Smear (Malaria Laboratory Staff)

Planned time point **D42** | **Date on slide** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)* | **Time** (24 hrs) \|__\|__\|:\|__\|__\| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)\|__\|__\| Trophozoite (%)\|__\|__\| Schizont (%)\|__\|__\| | **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

SEVERE MALARIA

Does subject develop any signs of severe malaria? ○1 Yes, check below criteria, Date of event |__|__|-|__|__|__|-20|__|__|

○0 No

Clinical features	Yes1	No0
• Impaired consciousness or unrousable coma	○1	○0
• Prostration	○1	○0
• Failure to feed and drink without assistance	○1	○0
• Multiple convulsions	○1	○0
• Deep breathing, respiratory distress	○1	○0
• Circulatory collapse or shock, systolic BP < 70 mmHg	○1	○0
• Clinical jaundice plus evidence of other vital organ dysfunction	○1	○0
• Hemoglobinuria	○1	○0
• Suspected pulmonary oedema	○1	○0
• Renal failure (< 20 ml urine per hour)	○1	○0
• Spontaneous bleeding/disseminated intravascular coagulation	○1	○0
• Several episodes of vomiting in the preceding 24 hrs	○1	○0
Laboratory findings	**Yes1**	**No0**
• Hypoglycaemia (blood glucose < 2.2 mmol/l or < 40 mg/dL)	○1	○0
• Metabolic acidosis (plasma bicarbonate < 15 mmol/l)	○1	○0
• Severe anaemia (Hb < 5 g/dl, packed cell volume < 15%)	○1	○0
• Hyperparasitaemia defined as 200,000 parasites/µL	○1	○0
• Hyperlactataemia (lactate > 5 mmol/l)	○1	○0
• Renal impairment (serum creatinine > 265 µmol/l or serum creatinine > 3 mg/dL)	○1	○0
• Jaundice serum bilirubin > 3 mg/dL	○1	○0

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

TREATMENT OUTCOME

O1 **ACPR,** Adequate clinical and parasitological response Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

- Absence of parasitemia by day 42, irrespective of axillary temperature, in patients who did not previously meet any of the criteria of ETF, LCF or LPF.

O2 **ETF,** Early treatment failure Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

- Danger signs or severe malaria on day 1, 2 or 3, in the presence of parasitemia
- Parasitemia on day 2 higher than on day 0, irrespective of axillary temperature
- Parasitemia on day 3 with axillary temperature ≥ 37.5 °C
- Parasitemia on day 3 ≥ 25% of count on day 0

O3 **LCF,** Late clinical failure Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

- Danger signs or severe malaria in the presence of parasitemia day 4 - 42
- Axillary temperature ≥ 37.5 °C in the presence of parasitemia day 4 - 42

O4 **LPF,** Late parasitological failure Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

- Presence of parasitemia day 4 - 42 with a temperature < 37.5 °

TREATMENT FAILURE *(If 2, 3 or 4 is selected)*

Is the alternative treatment provided? O1 Yes, fill below detail O0 No

Drug	Formulation	Dose	Start date & Time	End date & Time
			|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|
			|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|
			|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|
			|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|

Blood transfusion required? O1 Yes, fill below detail O0 No

Volume of blood transfusion |__|__|__|__|__| mL

Start date & time: |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| Time |__|__|:|__|__|

End date & time: |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| Time |__|__|:|__|__|

Other supportive therapy given? O1 Yes, specify detail O0 No

____

____

Is this a SAE? O1 Yes, fill in **SAE form** O0 No

Note:

____

____

____

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

FINAL STATUS

○1 Protocol completion (day 42) Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

○2 Unable to contact patient (lost to follow-up) Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

○3 Withdrawal of participant consent (not due to an AE) Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

○4 Delivery before day 42 (fill delivery form) Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

○5 Death of the patient Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

○6 Investigator's decision,

- ○1 Repeated vomiting after dosing or inability to take oral medication
- ○2 Disease progression to severe malaria
- ○3 Significant non-compliance with treatment regimen or study requirements
- ○4 Ineligibility
- ○5 Significant protocol deviation
- ○6 AE which requires discontinuation of the study medication or results in the inability to continue the study procedures
- ○7 Other, specify _____

○7 Other, specify _____

Does subject have any AE?	○1 Yes, |__|__| events	○0 No
Does subject have any SAE?	○1 Yes, |__|__| events	○0 No
Does subject have any Unsheduled event?	○1 Yes, |__|__| events	○0 No

Remarks

_____

_____

_____

_____

Investigator's Statement

I have reviewed the data recorded in this CRF and confirm that the data are complete and accurate.

Investigator (print full name) _____

Signature _____ Signature date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

CONCOMITANT MEDICATIONS

Is subject taking any concomitant medication? ○1 Yes, fill in detail below ○0 No

Page Number |__|__|
(if extra pages needed)

Last page? ○ Yes ○ No

Drug name/ abbrev. (see Appendix 1)	**Start Date/Time** *(e.g.01-Jan-2012 14:00)*	**Stop Date/Time** *(e.g.01-Jan-2012 14:00)*	**Dose**	**Unit** (mg/mL/ puff/ drop)	**Route** (IV/IM/PO/ SC/PR/INH SL/TOP)	**Frequency** (OD/BID/ TID/QID/PRN)	**Indication** *(Indicate which AE No.,SAE No.)*
	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__| ☐ Ongoing					
	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__| ☐ Ongoing					
	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__| ☐ Ongoing					
	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__| ☐ Ongoing					
	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__| ☐ Ongoing					
	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__|	|__|__|-|__|__|__|-20|__|__| |__|__|:|__|__| ☐ Ongoing					

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

ADVERSE EVENTS — AE No. |__|__|

Final Diagnosis/syndrome (if known)	**Onset Date** *(eg. 01-Jan-2013)* |__|__|-|__|__|__|- 20|__|__| **Onset Time** *(eg.14:00)* |__|__|:|__|__|	**End Date** *(eg. 01-Jan-2013)* |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐ or ongoing

Was the symptom presented at admission? ○ 0 No ○ 1 Yes

If **Yes**, is the symptom worsening? ○ 0 No ○ 1 Yes

Event Description (Signs and symptoms)

Outcome

- ○ 1 Resolved
- ○ 2 Resolved with sequelae
- ○ 3 Not resolved
  - ○ 1 Improving
  - ○ 2 Worsening
  - ○ 3 Unchanged
- ○ 4 Fatal
- ○ 8 Unknown

Intensity

- ○ 1 Mild
- ○ 2 Moderate
- ○ 3 Severe
- ○ 4 Life threatening

Relationship to Study Drug (artemether-lumefantrine)

- ○ 1 Unrelated
- ○ 2 Unlikely
- ○ 3 Possible
- ○ 4 Probable
- ○ 5 Definitely
- ○ 6 Not assessable

Alternative Etiology (If either 1 or 2 is ticked for relationship to study drug)

- ○ 1 Concurrent illness, specify_____
- ○ 2 Concomitant medication, specify _____
- ○ 3 Other _____

Action taken

- ☐ 1 None
- ☐ 2 Discontinue study drug
- ☐ 3 Treatment - Medication (If ticked, fill **ConMed form**)
- ☐ 4 Hospitalization or prolongation of hospitalization
- ☐ 5 Other actions _____

Is this Adverse Event Serious? ○ 0 No ○ 1 Yes, check all that apply below and complete **SAE form**

- ☐ 1 Results in death
- ☐ 2 Is life-threatening (subject is at immediate risk of death from the event as it occurred),
- ☐ 3 Requires subject hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- ☐ 4 Results in persistent or significant disability/incapacity
- ☐ 5 Is a congenital anomaly/birth defect
- ☐ 6 Other medically important condition

Completed by: _____ (initials) Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

Reviewed by

_____ _____ Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__|

Investigator (NAME) Signature *(eg. 01-Jan-2013)*

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

SERIOUS ADVERSE EVENTS **SAE No.** \|__\|__\|

SERIOUS ADVERSE EVENTS

Report Status

- ○ Initial report — **Date of Report** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*
- ○ Follow-up report — **Date of Report** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*
- ○ Follow-up report — **Date of Report** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*
- ○ Follow-up report — **Date of Report** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*
- ○ Final report — **Date of Report** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*

Subject Information ○ Pregnant group ○ Non-pregnant group

Date of Birth \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)* **OR** Age \|__\|__\| years \|__\|__\| months

Weight \|__\|__\|__\|.\|__\| kg Height \|__\|__\|__\|.\|__\| cm

For pregnant group, Gestational Age (at the time of SAE) \|__\|__\| weeks \|__\|__\| days

Study Drug Details ○ ALN3 (3-day) ○ ALN5 (5-day)

Start date of administration \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*

Date of last dose administered \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*

Time of last dose administered \|__\|__\|:\|__\|__\| *(eg. 14:00)*

Total number of tablets administered: \|__\|__\|

Study drug name: artemether-lumefantrine **Batch Number:** _____ **Expiry Date:** \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\|

Action taken regarding to study drug

- ○ Continue study drug
- ○ Temporarily discontinue study drug
  - Discontinue on \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*
  - Re-start on \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*
- ○ Permanently discontinue study drug
  - Discontinue on \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*

SAE No. |__|__|

Therapy

Medication given to treat the current event ○ Yes (If yes, please fill in below table) ○ No

Medication (Generic name)	Total daily dose	Frequency	Route of administration	Start Date *(eg. 01-Jan-2013)*	End Date *(eg. 01-Jan-2013)*	Indication

Other procedures given to treat the current event ○ Yes (if yes, please fill in below table) ○ No

Describe the procedures given to treat the current event:

Event Classification

SAE Term:

Describe the serious adverse event (include all relevant laboratory results):

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

SAE No. \|__\|__\|

Onset date *(eg. 01-Jan-2013)* |__|__|-|__|__|__|-20|__|__|	**End date** *(eg. 01-Jan-2013)* |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| ☐ or ongoing

Serious Criteria

(Check all that apply)

☐$_1$ Results in death

☐$_2$ Life-threatening

☐$_3$ Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization

☐$_4$ Results in persistent or significant disability/incapacity

☐$_5$ Congenital anomaly or birth defect

☐$_6$ Other important medical events, specify_____

Relationship to Study Drug

○$_1$ Unrelated

○$_2$ Unlikely

○$_3$ Possible

○$_4$ Probable

○$_5$ Definitely

○$_6$ Not assessable

Alternative Etiology (If either 1 or 2 is ticked)

○$_1$ Concurrent illness, specify_____

○$_2$ Concomitant medication, specify _____

○$_3$ Other _____

Intensity

○$_1$ Mild ○$_2$ Moderate ○$_3$ Severe ○$_4$ Life threatening

Outcome of Event

○$_1$ Resolved

○$_2$ Resolved with sequelae

○$_3$ Not resolved**:** ○$_{31}$ Improving ○$_{32}$ Worsening ○$_{33}$ Unchanged

○$_4$ Fatal, Date of death \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\|

○$_8$ Unknown

Investigator (print full name) _____

Signature _____ Signature date \|__\|__\|-\|__\|__\|__\|-20\|__\|__\| *(eg. 01-Jan-2013)*

Please email this form to the medical monitor, Dr.Nikki Jackson, at nvjackson@btinternet.com within 24 hours after awareness

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

UNSCHEDULED VISIT NO: |__|__| ○ Pregnant group ○ Non-pregnant group

Unscheduled Visits

Date of Visit |__|__|-|__|__|__|-20|__|__|
(eg. 01-Jan-2013)

Reason for this visit:

○1 Adverse event (If checked, please fill in the **Adverse Event Form**)

○2 Other, specify _____

Vital signs

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Body Temperature	|__|__|.|__| ˚C	Pulse Rate	|__|__|__| bpm
Respiratory Rate	|__|__|__| bpm	Blood pressure	|__|__|__|/ |__|__|__| mmHg

Obstetric Examination

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail ○8 NA (if non-pregnant)

Gestational Age (based on US) |__\|__\| weeks |__\|__\| days

Fetal Assessment: Fundal height |__\|__\| cm Fetal Heart Beat |__\|__\|__\| bpm

Physical Examination

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Body System	Normal1	Abnormal2	Not examined8	Specify if abnormal
Gen appearance	○1	○2	○8	_____
Neurologic	○1	○2	○8	_____
Head/neck	○1	○2	○8	_____
Lungs	○1	○2	○8	_____
Heart	○1	○2	○8	_____
Abdomen	○1	○2	○8	_____ **Liver** sizes: ☐8Not examined |__|__| cm **Spleen** sizes: ☐8Not examined |__|__| cm
Extremities	○1	○2	○8	_____ **Edema legs** ○1 Yes ○0 No ○8 Not examined
Lymph nodes	○1	○2	○8	_____
Skin	○1	○2	○8	_____

Other: _____

_____

UNSCHEDULED VISIT NO: |__|__|

Blood sample collection	Is blood sample collected?	○0 No	○1 Yes, fill below detail
Haematocrit (Hct)	☐8 Not done	|__|__|.|__|%	

Complete Blood Count	○0 Not performed	○1 Performed, fill below detail
Parameters		**Results**
Haematocrit (Hct)	☐8 Not done	|__|__|.|__|%
Haemoglobin (Hb)	☐8 Not done	|__|__|.|__|g/dL
Red Blood Cells (RBC)	☐8 Not done	|__|__|__|__|.|__|10^3/uL
MCV	☐8 Not done	|__|__|__|.|__|fL
White Blood Cells (WBC)	☐8 Not done	|__|__|__|.|__|10^3/uL
Lymphocytes (LYMPH)	☐8 Not done	|__|__|.|__|%
Eosinophils (EOS)	☐8 Not done	|__|__|.|__|%
Neutrophils (NEU)	☐8 Not done	|__|__|.|__|%
Monocytes (MONO)	☐8 Not done	|__|__|.|__|%
Platelets (PLT)	☐8 Not done	|__|__|__|.|__|10^3/µL
Others, specify _____		

ALN5P	Subject No. |__|__|__|__|__|-|__|__|__| Subject Initials |__|__|__|

UNSCHEDULED VISIT NO: |__|__|

Biochemistry

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Parameters		Results
Sodium	☐8 Not done	|__|__|__| mmol/L
Potassium	☐8 Not done	|__|__|.|__| mmol/L
BUN	☐8 Not done	|__|__| mg/dL
Creatinine	☐8 Not done	|__|__|.|__| mg/dL
Total Bilirubin	☐8 Not done	|__|__|.|__|__| mg/dL
Direct Bilirubin	☐8 Not done	|__|__|.|__|__| mg/dL
Alanine aminotransferase (ALT)	☐8 Not done	|__|__|__|.|__| U/L
Aspartate aminotransferase (AST)	☐8 Not done	|__|__|__|.|__| U/L
Alkaline phosphatase (ALP)	☐8 Not done	|__|__|__|.|__| U/L
Albumin	☐8 Not done	|__|__|.|__|__| g/dL
Glucose	☐8 Not done	|__|__|__| mg/dL

Others, specify _____

Malaria Blood Smear

○0 Not performed ○1 Performed, fill below detail

Date on slide |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

Time (24 hrs) |__|__|:|__|__| *(eg. 14:00)*

Species *(more than one allowed)* ☐ Negative ☐ PF ☐ PV ☐ PO ☐ PM **HCT** (%) |__|__|.|__| if no HCT, provide **Hb** |__|__|.|__|g/dL

***Pf.* parasite count** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one) **Parasitaemia** _____ /µL

***Pf.* gametocytes** ☐ NC or _____/1,000RBC or _____/200WBC or _____/500WBC (choose one)

Stages ○ No ○ Yes, Ring (%)|__|__| Trophozoite (%)|__|__| Schizont (%)|__|__| **Pigment** ○ Present ○ Absent

Slide quality ☐ Good ☐ Bad smear ☐ Bad staining ☐ No smear ☐ Many WBC ☐ Broken slide

Reviewed by:

_____ Investigator (NAME)

_____ Signature

Date |__|__|-|__|__|__|-20|__|__| *(eg. 01-Jan-2013)*

APPENDIX A: Drug names and abbreviations

Antimalarial Drugs

1) Monotherapies

DRUG NAME	ABBREVIATION	DRUG NAME	ABBREVIATION
Amodiaquine	AQ	Mefloquine	MQ
Artemether	AM	Naphthoquine	NQ
Artemisinin	ART	Piperaquine	PPQ
Artesunate	AS	Primaquine	PQ
Clindamycin	CL	Pyrimethamine	PYR
Chloroquine	CQ	Pyronaridine	PYN
Dihydroartemisinin	DHA	Sulfadoxine-pyrimethamine	SP
Doxycycline	DOX	Quinine	QN

2) Combination therapies

- Combination therapies will be listed as XX+XX, e.g. AS+MQ
- Artesunate will always be listed first
- Where there are two artesunate or no artesunate, drugs will be listed in alphabetical order e.g. CQ+SP

Antibiotics

DRUG NAME	ABBREVIATION	DRUG NAME	ABBREVIATION
Albendazole	ALB	Cefixime	CEFI
Amoxicillin	AMOX	Cloxacillin	CLOX
Azithromycin	AZM	Cotrimoxazole	CTX
Cefradine	CEFR	Doxycycline	DOX
Ceftriaxone	CEFT	Mebendazole	MEB

Others

DRUG NAME	ABBREVIATION	DRUG NAME	ABBREVIATION
Ferrous Sulfate	FS	Paracetamol	PARA
Folic Acid	FA	Aspirin	ASP
Normal Saline	NS		

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Randomized Comparison of the Efficacies and Tolerabilities of Three Artemisinin-Based Combination Treatments for Children with Acute Plasmodium falciparum Malaria in the Democratic Republic of the Congo

M. A. Onyamboko, C. I. Fanello, K. Wongsaen, J. Tarning, P. Y. Cheah, K. A. Tshefu, A. M. Dondorp, F. Nosten, N. J. White and N. P. J. Day

Antimicrob. Agents Chemother. **2014, 58(9):5528. DOI: 10.1128/AAC.02682-14.**
Published Ahead of Print 7 July 2014.

AAC Journals.ASM.org

Randomized Comparison of the Efficacies and Tolerabilities of Three Artemisinin-Based Combination Treatments for Children with Acute *Plasmodium falciparum* Malaria in the Democratic Republic of the Congo

M. A. Onyamboko,[a,c] C. I. Fanello,[a,b] K. Wongsaen,[d] J. Tarning,[a,b] P. Y. Cheah,[a,b] K. A. Tshefu,[c] A. M. Dondorp,[a,b] F. Nosten,[b,d] N. J. White,[a,b] N. P. J. Day[a,b]

Mahidol-Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand[a]; Centre for Tropical Medicine, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom[b]; Kinshasa School of Public Health, University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo[c]; Shoklo Malaria Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand[d]

An open-label, randomized controlled trial was carried out in 2011–2012 in the Democratic Republic of the Congo to test the efficacy, safety, and tolerability of the artemisinin-based combination treatments dihydroartemisinin-piperaquine, amodiaquine-artesunate, and artemether-lumefantrine. Six hundred eighty-four children aged 3 to 59 months with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria were randomly allocated to each study arm. Children were hospitalized for 3 days, given supervised treatment, and followed up weekly for 42 days. All regimens were well tolerated and rapidly effective. The median parasitemia clearance half-life was 2.2 h, and half-lives were similar between arms ($P = 0.19$). The PCR-uncorrected cure rates by day 42 were 73.0% for amodiaquine-artesunate, 70.2% for artemether-lumefantrine, and 86.3% for dihydroartemisinin-piperaquine ($P = 0.001$). Early treatment failure occurred in three patients (0.5%), one in each arm. The PCR-corrected cure rates were 93.4% for amodiaquine-artesunate, 92.7% for artemether-lumefantrine, and 94.3% for dihydroartemisinin-piperaquine ($P = 0.78$). The last provided a longer posttreatment prophylactic effect than did the other two treatments. The day 7 plasma concentration of piperaquine was below 30 ng/ml in 47% of the children treated with dihydroartemisinin-piperaquine, and the day 7 lumefantrine concentration was below 280 ng/ml in 37.0% of children who received artemether-lumefantrine. Thus, although cure rates were all satisfactory, they could be improved by increasing the dose. (This study has been registered with the International Standard Randomized Controlled Trial Number Register [www.isrctn.org] under registration no. ISRCTN20984426.)

The Democratic Republic of the Congo (DRC) is one of the five countries with the greatest malaria burden in the world (1). The current national policy for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria consists of amodiaquine-artesunate (AA) or artemether-lumefantrine (AL), although artemether-lumefantrine, which was introduced in 2010, has very limited availability in the public sector. Amodiaquine-artesunate remains the most widely distributed antimalarial therapy in DRC. It was introduced in 2006, replacing sulfadoxine-pyrimethamine, which is now used only as an intermittent preventive treatment in pregnancy. The distribution and access of antimalarials in the rural areas of the country are organized through the public sector, whereas in the urban setting the private sector is predominant. Due to the civil unrest that has affected the country for many years, there is a paucity of data concerning the efficacy of antimalarial drugs in DRC. Available studies show substantial geographic variation in therapeutic efficacy, with similar variation in the prevalence of polymorphic alleles in *P. falciparum* genes associated with parasitological failure (2–4). This reflects the vast geographical area of the country.

Dihydroartemisinin-piperaquine (DP) is an artemisinin-based combination therapy (ACT) with a good safety and tolerability profile which is as effective as other ACTs in areas of endemicity in Asia and Africa (5). Piperaquine is a bisquinoline with a chemical structure similar to those of chloroquine and amodiaquine. The long terminal elimination half-life (~23 days) provides lengthy posttreatment chemoprophylaxis, and the simple once-daily dosage regimen facilitates adherence (6). Dihydroartemisinin-piperaquine efficacy in Africa has so far been good, although no data are available for DRC.

The aim of this trial was to assess the efficacy of amodiaquine-artesunate for the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria in children in Kinshasa, DRC, 5 years after its introduction as a first-line treatment, and to compare this with the efficacies of potential alternatives, dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine, the latter recently added to the first-line treatment policy. The study was registered with the International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (www.isrctn.org) under registration no. ISRCTN20984426.

MATERIALS AND METHODS

Study area. The study was carried out in a research center located in an urban district of Kinshasa (DRC). Malaria transmission in the area is intense and perennial, with two annual peaks corresponding to the rainy seasons.

Received 15 March 2014 Returned for modification 2 May 2014
Accepted 2 July 2014
Published ahead of print 7 July 2014
Address correspondence to C. I. Fanello, caterina@tropmedres.ac.

doi:10.1128/AAC.02682-14

Patient population. Patients attending the health center with suspected clinical malaria were screened and enrolled in the study if they met the following inclusion criteria: age 3 to 59 months, weight of ≥5 kg, monoinfection with *P. falciparum*, parasitemia density between 2,000 and 200,000 asexual parasites/μl, axillary body temperature of ≥37.5°C or history of fever in the preceding 24 h, hemoglobin level of ≥5.0 g/dl, and ability to take oral medication. Patients with severe malaria (7), mixed-species malarial infection, any other significant concomitant illness, underlying disease, malnutrition, known allergy to any of the study drugs, or a clear history of adequate antimalarial treatment with drugs in the previous 72 h or who were taking prophylaxis with drugs having antimalarial activity were excluded. All cases excluded from the trial were referred to the hospital for diagnosis and treatment.

Trial design. This was an individually randomized, open-label study, comparing three fixed-dose oral artemisinin-based combination therapies: dihydroartemisinin-piperaquine (DP), artemether-lumefantrine (AL) and amodiaquine-artesunate (AA).

Treatment. Patients were randomly allocated to receive one of the three study treatments.

AA (artesunate-amodiaquine; Winthrop Sanofi, Kenya) was administered once a day for 3 days according to body weight at a mean dosage of 3.8 mg/kg of body weight/day of artesunate and 10.2 mg/kg/day of amodiaquine. Three types of fixed-dose tablets were used, containing artesunate at 25 mg, 50 mg, or 100 mg plus amodiaquine at 67.5 mg, 135 mg, or 270 mg. Tablets were administered according to the manufacturer's instructions: 4.5 to 8.9 kg of weight, 1 tablet of 25 mg artesunate/67.5 mg amodiaquine; 9 to 17.9 kg, 1 tablet of 50 mg artesunate/135 mg amodiaquine; and 18 to 35.9 kg, 2 tablets of 100 mg artesunate/270 mg amodiaquine.

DP (Dartepp; Guilin Pharmaceutical China; 40 mg dihydroartemisinin and 320 mg piperaquine, each tablet) was administered once a day for 3 days according to body weight with the following scheme: 5 to 7.9 kg, 0.5 tablet; 8 to 9.9 kg, 0.75 tablet; 10 to 14.9 kg, 1 tablet; 15 to 20.9 kg, 1.5 tablets; and 21 to 29.9 kg, 2.0 tablets. This dosage scheme was different from the one recommended by the manufacturer (5 to 10 kg, 0.5 tablet; 11 to 20 kg, 1 tablet; and 21 to 35 kg, 2.0 tablets). We used 5 intervals of weight instead of 3 to improve the therapeutic dose of dihydroartemisinin at the upper limit of the range for each interval. The mean dosage was 3.3 mg/kg/day of dihydroartemisinin and 26.6 mg/kg/day of piperaquine.

AL (Coartem; Novartis, Switzerland) was administered in 6 doses over 3 days (0, 8, 24, 36, 48, and 60 h). Each tablet contained 20 mg artemether and 120 mg lumefantrine, and the mean dose was 2.0 mg/kg of artemether and 12.7 mg/kg of lumefantrine for each dose. Tablets were administered according to the manufacturer's instructions: 5 to 14.9 kg, 1 tablet; 15 to 24.9 kg, 2 tablets; 25 to 34.9 kg, 3 tablets; and >35 kg, 4 tablets.

Tablets were administered under medical supervision and with 100 ml of milk (the fat in the milk improves drug absorption). Patients were observed for 1 h after drug ingestion. The full dose was repeated if the patient vomited within 30 min, and a half-dose was given if the patient vomited within 1 h.

Patients who failed treatment were treated with intravenous (i.v.) quinine if severe (20-mg salt/kg of body weight loading dose followed by 10 mg/kg every 8 h) or oral quinine if uncomplicated (10 mg/kg three times daily for 7 days) according to national policy. Parenteral artesunate was not available.

All children were hospitalized for 3 days and followed up actively once a week for 42 days after treatment. Caretakers were invited to come back to the center or to contact the study nurse in the case that the child was unwell. If the patient did not report for the scheduled visits, every effort was made to locate him or her at the home address. At each visit, the medical history, clinical signs and symptoms, body temperature, and a blood sample for parasitemia were collected.

Sample size. For the calculation of the sample size, we assumed a cure rate of 95% with AL, 99% with DP, and 85% with AA. A sample size of 621 patients would have been adequate to detect a 10% difference between the standard treatment (AA) and AL or DP at the 5% level and with 90% power. The sample size was increased by 10% to allow for loss to follow-up (final sample size, $n = 684$).

Randomization, sequence generation, type, allocation concealment mechanism, and implementation. The randomization sequence, in blocks of 15, was computer generated and numerically sequenced. Opaque envelopes containing the study drug name were prepared at the Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU), Bangkok, Thailand. Patients were enrolled by the study physician and assigned to treatment by the study nurse who opened the next consecutively numbered envelope. Once an envelope was opened, the patient was considered included in the study.

Outcome measurements. The primary outcome measure was the PCR-corrected cure rate by day 42. Secondary outcome measures were parasite and fever clearance and occurrence of adverse events (AE). Treatment outcome was established according to the standard WHO classification (8). Early treatment failure (ETF) was defined as (i) danger signs or severe malaria on day 1, 2, or 3, in the presence of parasitemia; (ii) parasitemia on day 2 higher than that on day 0, irrespective of axillary temperature; (iii) parasitemia on day 3 with axillary temperature of ≥37.5°C; and (iv) parasitemia on day 3 of ≥25% of count on day 0. Late clinical failure (LCF) was defined as (i) danger signs or severe malaria in the presence of parasitemia on any day between day 4 and day 42 in patients who did not previously meet any of the criteria of early treatment failure and (ii) axillary temperature of ≥37.5°C in the presence of parasitemia on any day between day 4 and day 42 in patients who did not previously meet any of the criteria of early treatment failure. Late parasitological failure (LPF) was defined as the presence of parasitemia between day 7 and day 42 with a temperature of <37.5°C in patients who did not previously meet any of the criteria of early treatment failure or late clinical failure. Adequate clinical and parasitological response (ACPR) was defined as absence of parasitemia on day 42, irrespective of axillary temperature, in patients who did not previously meet any of the criteria of early treatment failure, late clinical failure, or late parasitological failure.

Safety reporting was performed according to the ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (9).

Laboratory methods. Asexual and sexual malaria parasites were identified and counted on Giemsa-stained thick films and reported per 200 leukocytes (WBC), assuming a total WBC count of 8,000/μl (10). Slides were declared negative after examination of at least 100 high-power microscopy fields. Parasite species was determined on the thin film. The laboratory technicians were blinded to the treatment received by individual patients. The blood film prepared during the screening was considered the admission slide.

Blood films were prepared at baseline and 6 and 12 h and then repeated every 12 h until 2 consecutive negative blood films were observed. Parasite clearance was assessed (i) as the time for the parasite count to decrease to 50% of its initial value (PC_{50}) and (ii) as parasite clearance rate derived from the log-linear section of the log parasitemia-time curve and expressed as the parasite clearance half-life ($PCt_{1/2}$; $\log_e 2$/parasite clearance rate).

To compare the $PCt_{1/2}$ measured in this study with the more recent data collected in 2013 during the Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (TRAC) project, all slides were read a second time after the study was terminated by the same microscopist team using a different counting technique: if more than 20 parasites were seen on the thick smear after 10 fields, parasitemia per 1,000 erythrocytes (RBC) was counted on the thin smear. Below that threshold, parasites were counted on the thick smear per 500 WBC.

Hemoglobin was measured on admission using a portable photometer (HemoCue Hb201+; Angelholm, Sweden). Thereafter, the hematocrit was measured at baseline, daily during the hospitalization, and at days 7 and 14 of the follow-up by microhematocrit centrifugation (Hawksley Haematospin 1400; Hawksley & Sons, Ltd., United Kingdom).

Total and differential WBC counts were assessed daily during the hos-

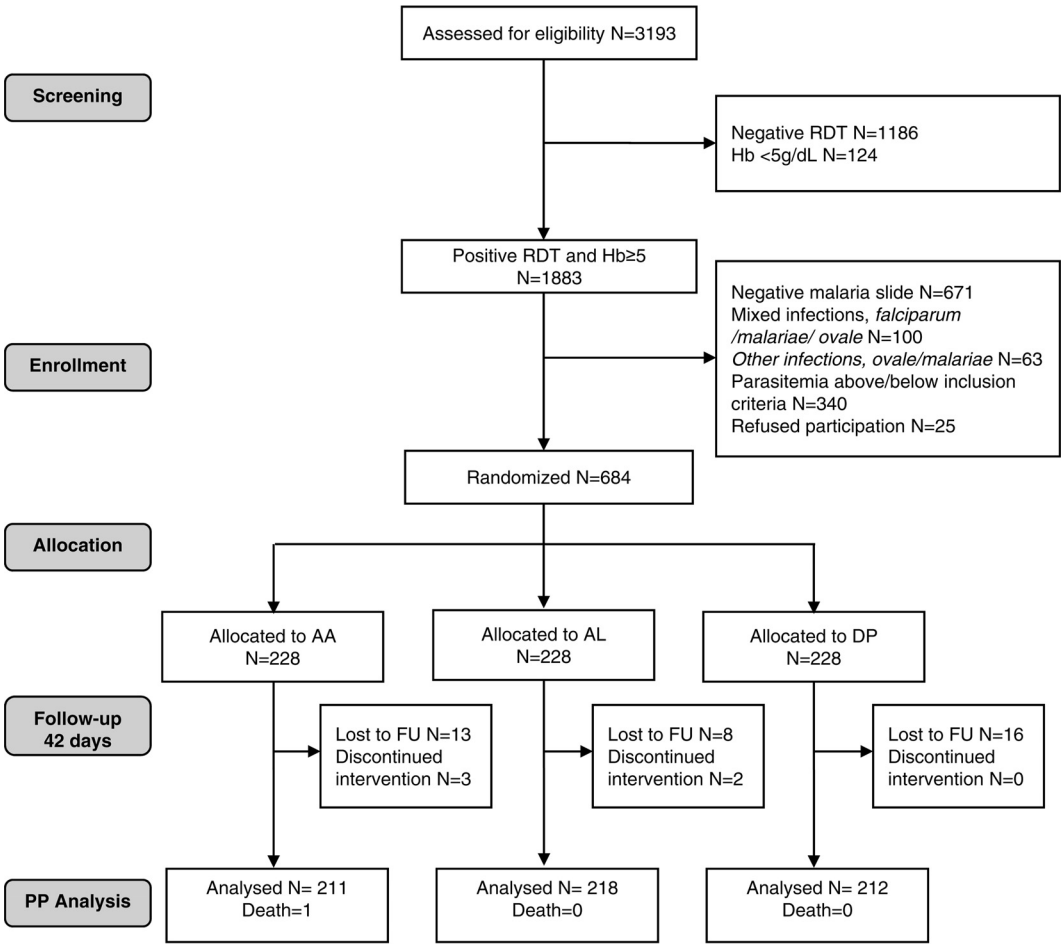


FIG 1 CONSORT flow chart. FU, follow-up; RDT, rapid diagnostic test; Hb, hemoglobin; PP, per protocol.

pitalization and at day 7 and 14 of the follow-up (Sysmex automated hematology analyzer).

Liver function tests were performed, and aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and creatinine levels were measured from plasma at the hospital laboratories (SEAC-Screenmaster) at baseline and 48 h.

A dried blood spot (DBS) was prepared at admission, daily during the hospitalization, and at each follow-up visit for further molecular analysis.

Drug analysis. A random sample of tablets of DP was analyzed for content and quality at the Department of Pharmacology of MORU, and 2 ml of venous blood was taken at day 7 from 246 consecutive patients to measure plasma concentrations of lumefantrine and piperaquine.

Molecular analysis. Paired filter paper samples from enrollment and the follow-up day on which parasites were detected by microscopy were analyzed at the Shoklo Malaria Research Unit (SMRU) to distinguish between recrudescence and reinfection. Parasite DNA was purified (QiaAmp DNA microkit; Qiagen, United Kingdom), and the three polymorphic markers MSP-1, MSP-2, and GLURP were genotyped. A recrudescent infection was defined as one that matched in size at least one allele of each marker between the first and second samples. If any pair of alleles of a polyclonal primary infection was detected during a second episode, this was considered a recrudescence.

Ethical approval. The study was approved by the Oxford University Research Ethic Committee (OXTREC), the Institutional Review Board of Kinshasa School of Public Health (KSPH), and the Ministry of Public Health of DRC. A verbal consent was obtained from caretakers before screening children for malaria and anemia. A written consent form was obtained from caretakers whose children fulfilled all inclusion criteria before enrolling the patient in the study.

The study was monitored regularly by a qualified internal monitor (MORU Clinical Trials Support Group) for adherence to Good Clinical Practice (GCP) regulations. All Investigators and the Research Ethic Committee (REC) of KSPH were notified of serious adverse events (SAEs).

Statistical analysis. Data were double entered in Microsoft Access 2007 and validated using Epi Info 6.4b (CDC, Atlanta, GA, USA). Statistical analyses were performed using STATA v.11 (StataCorp LP, College Station, TX). Descriptive statistics were used to summarize demographic data and baseline values. For the per-protocol analysis, χ^2 was used to compare proportions. Analysis of variance (ANOVA) was used for normally distributed continuous data, and the nonparametric Kruskal-Wallis test was used to analyze continuous data with a nonnormal distribution.

For the intention-to-treat (ITT) analysis, the log rank test was used to test the equality of the survivor function across groups and Cox regression was used to estimate hazard ratio of infections posttreatment.

The overall fractional reduction in hematocrit was defined as the difference between the patient's lowest level of hematocrit and that at baseline (i.e., pretreatment) divided by the hematocrit at baseline. The percentages of patients whose hematocrit fell >20% or 25% were compared between groups. No interim analyses for efficacy or futility were done.

RESULTS

ITT analysis and deviations from study protocol. Between September 2011 and November 2012, 684 patients were included in

TABLE 1 Baseline characteristics of children at enrollment by treatment group

Characteristic	Value by treatment group: AA	AL	DP
No. of patients at admission	228	228	228
Female/male ratio	115/113	105/123	105/123
Mean age in mo (range)	35.3 (3–59)	33.5 (5–59)	33.7 (5–59)
Mean wt in kg (95% CI)	12.5 (12.1–12.8)	12.5 (12.1–12.9)	12.3 (11.9–12.7)
Axillary temp (°C), median (range)	37.5 (36.0–40.5)	37.2 (36.0–40.8)	37.1 (36.0–40.2)
Splenomegaly, no. positive/total no. (%)	72/226 (31.9)	84/228 (36.8)	88/228 (38.6)
Hepatomegaly, no. positive/total no. (%)	3/228 (1.32)	1/228 (0.44)	0/228
No. of *P. falciparum* parasites/μl			
Median (range)	30,066 (2,093–199,840)	30,119 (2,040–199,720)	35,207 (2,126–199,960)
Geometric mean (95% CI)	25,179 (21,188–29,921)	25,681 (21,828–30,216)	30,403 (25,657–36,026)
Patients with >150,000 parasites/μl, no. positive/total no. (%)	21/228 (9.2)	14/228 (6.1)	29/228 (12.7)
Mean hemoglobin, g/dl (95% CI)	9.7 (9.4–9.9)	9.7 (9.5–10.0)	9.6 (9.4–9.8)

the study, 228 in each treatment group. Forty-two patients (6.1%) discontinued the study: 5 children were withdrawn during the hospitalization because the families changed their minds and 37 were lost to follow-up between days 7 and 42 (DP, 16; AL, 10; AA, 16). One patient, in the AA group, died at day 29 from causes unrelated to malaria or the study drug. These cases were not included in the per-protocol analysis, and they were censored on the last day that the patients were visited by the doctor and tested for malaria in the intention-to-treat (ITT) analysis. The flow of patients through the study is outlined in the patient flow diagram (Fig. 1).

Baseline characteristics and treatment. At enrollment, patients had similar demographic, clinical, and parasitological characteristics (Table 1). The tablets of DP contained an average of 35.6 mg dihydroartemisinin (89%) and 306 mg piperaquine (95.5%). This was compared to the Eurartesim (Sigma Tau) product, which contained an average of 40.7 mg dihydroartemisinin (102%) and 300 mg piperaquine (94%).

Drug efficacy. (i) Per-protocol analysis. The cure rates by day 42 (primary outcome), PCR uncorrected, were similar in patients treated with AA (73.5%) and those treated with AL (70.6%), whereas the cure rate was significantly higher in patients treated with DP (86.8%) ($P = 0.001$) (Table 2. In the follow-up period, 145 children were diagnosed with a second episode of malaria (starting as early as day 16); most of these cases were new infections, and only 30 (21%) were confirmed by PCR as recurrent infections. Among the new infections, there were 12 cases of *Plasmodium malariae* and 1 of *Plasmodium ovale*. For 9 patients, the PCR was unsuccessful; as we could not ascertain if these 9 cases were new or recurrent infections, we excluded them from the PCR-corrected analysis. After correcting the results for the new infections, the cure rates were comparable in the three groups:

TABLE 2 Per-protocol analysis: efficacy by treatment at day 42

Outcome	Value by treatment group: AA	AL	DP	*P* value
Total no. allocated to treatment	228	228	228	
No. withdrawn or lost to follow-up by day 42	16	10	16	
No. of deaths	1	0	0	
No. of evaluable patients	211	218	212	
Results, PCR uncorrected, no. (%)				
Early treatment failure	1 (0.47)	1 (0.46)	1 (0.47)	
Late clinical failure	17 (8.1)	12 (5.5)	10 (4.7)	
Late parasitological failure	39 (18.5)	52 (23.9)	18 (8.5)	
Adequate clinical and parasitological response	154 (73.0)	153 (70.2)	183 (86.3)	0.001
PCR results on recurrent episodes, no.				
New infections with *P. falciparum*	41	39	16	
New infections with *P. malariae*/*P. ovale*	2	10	1	
Recrudescences of *P. falciparum*	10	11	9	
Undetermined PCR result[a]	3	4	2	
Results, PCR corrected: adequate clinical and parasitological response, no. (%)	197 (93.4)	202 (92.7)	200 (94.3)	0.78

[a] The samples were collected, but the PCR results were undetermined; cases were excluded from the PCR-corrected analysis.

TABLE 3 Per-protocol analysis: efficacy by treatment at day 28

Outcome	Value by treatment group: AA	AL	DP	*P* value
Follow-up not completed by day 28, no.	12	5	10	
Results, PCR uncorrected: adequate clinical and parasitological response, no. (%)	183 (86.7)	190 (87.1)	206 (97.2)	0.001
Results, PCR corrected: adequate clinical and parasitological response, no. (%)	207 (98.1)	211 (96.8)	208 (98.1)	0.578

93.4% for AA (95% confidence interval [CI], 89.1% to 96.3%), 92.7% for AL (95% CI, 88.4% to 95.7%), and 94.3% for DP (95% CI, 90.3% to 97.0%) ($P = 0.76$).

Early treatment failure occurred in three patients (0.5%), one in each arm. Data are reported also using day 28 cure rates as the endpoint (Table 3).

(ii) Intention-to-treat analysis. The ITT analysis showed similar results (log rank test for equality of survivor functions, PCR uncorrected, $\chi^2 = 18.83$, $P = 0.0001$, and PCR corrected, $\chi^2 = 1.00$, $P = 0.61$) (Fig. 2). The risk (hazard ratio) of having a second episode of malaria (either new or recurrent) in the follow-up period was 1.5 times higher in the AA arm and 2.4 higher in the AL arm than in the DP arm ($P > 0.0001$). The results were not affected by age or initial parasitemia.

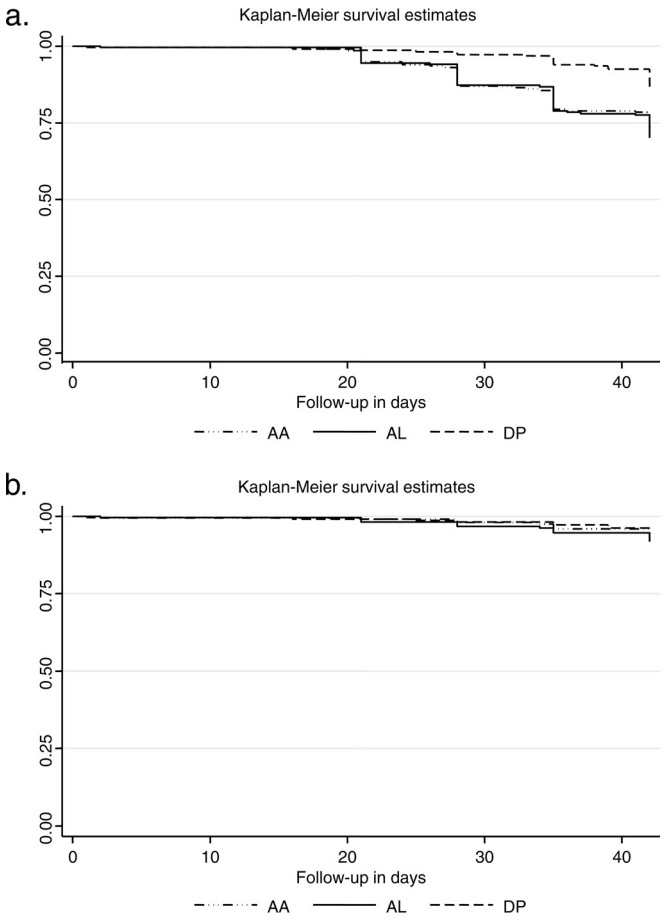


FIG 2 Intention-to-treat analysis: Kaplan-Meier plots of failure rates (*y* axis) without (a) and with (b) PCR correction.

TABLE 4 Fever clearance: percentage still febrile on day 0 to day 3 by treatment group

Time in days	No. positive/total no. (%) by treatment group: AA	AL	DP	*P* value
0	63/228 (27.6)	65/228 (28.5)	55/228 (24.1)	0.53
1	3/226 (1.3)	11/226 (4.9)	8/228 (3.5)	0.1
2	1/226 (0.4)	9/226 (4.0)	1/228 (0.4)	0.003
3	2/226 (0.9)	3/226 (1.3)	5/227 (2.2)	0.50

Fever clearance. On admission, 26.8% of patients had fever (axillary temperature of ≥37.5°C). For the other patients, the parent or guardian reported a history of fever in the preceding 24 h as the main reason for seeking a doctor at the health center. After 24 h, 97% of children were afebrile and there was a significantly higher proportion of children with fever in the AL group at day 2 ($P = 0.003$; Table 4).

Parasitemia clearance. All treatments were associated with a rapid clearance of parasitemia. The parasite positivity rate (proportion of children with a positive slide at day 2) was significantly higher in the AL arm ($P < 0.001$; Fig. 3). Accordingly, the median PC_{50} was significantly longer for AL (8.4 h; range, 0.2 to 23.9 h; $n = 214$) than for AA (5.7 h; range, 0.1 to 24.3 h; $n = 204$) and DP (6.5 h; range, 0.1 to 34.4 h; $n = 212$) ($P < 0.001$) (Table 5). The median $PCt_{1/2}$ was 2.2 h (range, 1.0 to 6.3 h; $n = 657$) with no significant differences between arms, indicating similar efficacies of the three different artemisinin derivatives ($P = 0.08$) (Table 6).

Gametocytemia. On admission, 28.5% ($n = 195/684$) of patients were gametocytemic with no significant differences between groups. Treatment with AL resulted in lower gametocyte carriage rates than did the other two treatments in the follow-up period, days 7 to 21 ($P < 0.001$) (Fig. 4). In 7 children, gametocytemia was microscopically detectable from admission until day 35 (AA = 4, DP = 2, and AL = 1), and in 2 children treated with DP, it was detectable until day 42. In a number of children, gametocytes were not detected on admission blood smears but became apparent in the first 72 h of treatment with no significant differences between

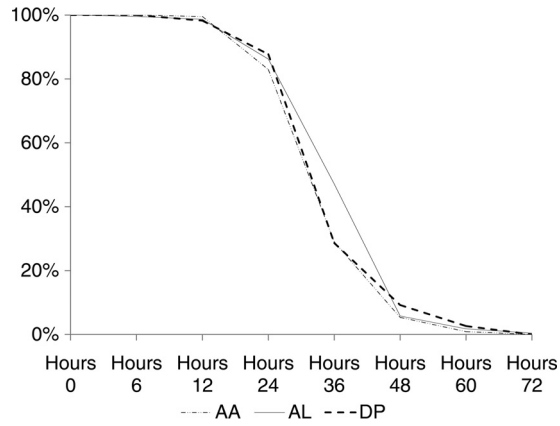


FIG 3 Parasite positivity rate (*y* axis) by day (*x* axis) and treatment group.

TABLE 5 Time (hours) to clear 50% of parasitemia by treatment

Treatment group	No. of observations used for estimation	Time (h) to clear 50% of parasitemia		
		Median	Range	IQR[a]
AA	204	5.71	0.09–24.26	5.39
AL	214	8.44	0.18–23.85	5.64
DP	212	6.54	0.08–34.40	5.12
Total	630	7.31	0.08–34.40	5.63

[a] IQR, interquartile range.

arms. New appearance of gametocytes was, however, uncommon from day 7 onward.

Hematology. The mean packed cell volume (PCV) at admission was 30.1% (95% CI, 29.8% to 30.5%; range, 13% to 42%). In the first week, there was an overall mean fractional reduction in the PCV of 10% (standard deviation [SD], 8.3) with no differences between arms ($P = 0.65$) (Table 7). Hyperparasitemic children (≥150,000/μl) were those most affected, with a mean fractional reduction of 15.1% (95% CI, 7.4 to 8.7) compared to 8.1% (95% CI, 13.8 to 16.3) in those who were not hyperparasitemic ($P < 0.001$).

A reduction of >25% of the initial PCV value was observed in 14.9% of hyperparasitemic children and 2.3% of nonhyperparasitemic children ($P < 0.001$).

Ten patients developed decompensated anemia within 4 days of recruitment and required a blood transfusion: 3 in the AA group, 4 in the AL group, and 3 in the DP group ($P = 0.62$). The risk of receiving a blood transfusion was 6.5 times higher in the hyperparasitemic children (95% CI, 2.90 to 22.3; $P = 0.005$). By day 14, the levels were comparable to those at admission in all patients.

The median WBC counts were similar between the treatment groups on recruitment and at each day of follow-up with an increase from day 0 to day 7 to normal values (Table 8). Neutrophil counts decreased gradually from baseline values until day 14 with no differences between groups on any day. Mild neutropenia (<1,000 neutrophils/μl) was observed in 2.5% of patients at enrollment, and between days 1 and 7, the neutrophil count fell below 1,000/μl in 18% of patients (123/684) with no differences between groups ($n = 40$ in AA, 40 in AL, and 43 in DP; $P = 0.92$). Fourteen of these patients developed severe neutropenia (<500 neutrophils/μl) (2, 4, and 8 in the AA, AL, and DP groups, respectively; $P = 0.13$).

Hepatotoxicity. Mean serum levels of aspartate aminotransferase (U/liter), alanine aminotransferase (U/liter), and creatinine (mg/dl) were similar at baseline among groups. With minor fluctuations (a trend toward a reduction for AST and ALT), the mean levels at day 2 remained similar to those of day 1 with no statistical differences between groups (data not shown).

TABLE 6 Slope half-life (based on the slope of the log-linear portion of the parasite clearance curve)

Treatment group	No. of observations used for estimation	Slope half-life (h)		
		Median	Range	IQR[a]
AA	214	2.15	1.05–4.35	0.87
AL	223	2.23	1.05–6.32	0.73
DP	220	2.13	0.97–4.85	0.76
Total	657	2.18	0.97–6.32	0.82

[a] IQR, interquartile range.

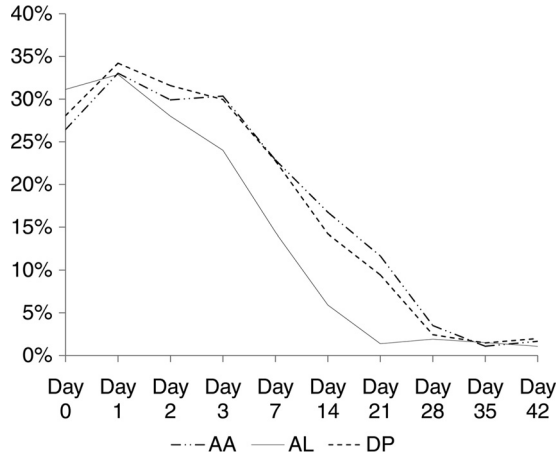


FIG 4 Gametocyte positivity rate (*y* axis) by treatment days 0 to 42 (*x* axis).

Tolerability. During the first day, children treated with DP vomited within 1 h of the first dose significantly more often ($n = 21$; 9.2%) than did children treated with AA ($n = 10$; 4.4%) or AL ($n = 5$; 2.2%) ($P = 0.03$). The second dose of AL—administered after 8 h—was vomited in seven cases, and taking this into account, the overall difference between treatments during the first day was not significant ($P = 0.06$). These children were all given a second dose of the drug. On the second day, there was no difference in vomiting postdose between children treated with AA (15; 6.6%) and those treated with DP (17; 7.5%), whereas in the AL arm only 2 (0.9%) cases vomited after the first dose and none after the second dose ($P = 0.02$).

Adverse events. At least one adverse event was reported in 37.4% of patients during the posttreatment period that was not present on admission or increased in intensity and was classified as possibly or probably related to the study drug. Most AEs were graded as of minor or moderate intensity. The most frequent AEs were weakness, anorexia, and gastrointestinal disorders (nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea). However, these symptoms overlap known malaria symptomatology. Anorexia and weakness were reported more frequently in children treated with AA than in those treated with DP and AL during the second and third days of treatment (day 1, 15.2% [34/224] for AA, 5.3% [12/227] for AL, and 5.8% [13/228] for DP [$P = 0.0001$], and day 2, 8.2% [17/207] for AA, 2.3% [5/220] for AL, and 4.0% [9/224] for DP [$P = 0.013$]). There were otherwise no differences in the numbers of AEs between treatment groups. In 17 cases, the adverse event was graded as severe or life-threatening. All cases were classified as unlikely to be related to the study treatment. Ten patients developed decompensated anemia during the hospitalization and required a blood transfusion (described above). There was one case of severe skin eruption 18 days posttreatment (DP), one case of chickenpox 12 days posttreatment (AL), 1 case of abscess 11 days posttreatment (DP), 1 case of leukocytosis 2 weeks posttreatment (AL), and 3 cases of asthenia (2 AL and 1 AA). One child in the AA group died in a different hospital at day 29. The cause of death was unknown, but the death was considered unlikely to have been caused by either malaria or the drug treatment.

TABLE 7 Mean fractional reductions in PCV and numbers of patients whose reductions in PCV were >20% or >25% compared to the value at admission by treatment group

Treatment group	Day 0–3			Day 0–7			Day 0–14		
		% (no. positive/total no.) of patients with PCV reduction:			% (no. positive/total no.) of patients with PCV reduction:			% (no. positive/total no.) of patients with PCV reduction:	
	Mean % (SD)	>20%	>25%	Mean % (SD)	>20%	>25%	Mean % (SD)	>20%	>25%
AA	10.0 (8.2)	12.4 (28/226)	6.2 (14/226)	10.3 (8.2)	12.8 (29/226)	6.6 (15/226)	10.4 (8.2)	12.8 (29/226)	6.6 (15/226)
AL	9.0 (8.4)	11.8 (27/228)	4.4 (10/228)	9.4 (8.4)	11.8 (27/228)	4.4 (10/228)	9.7 (8.7)	12.7 (29/228)	4.8 (11/228)
DP	9.3 (7.9)	9.7 (22/228)	5.7 (13/228)	10.0 (8.2)	12.7 (29/199)	6.1 (14/228)	10.2 (8.2)	13.2 (30/228)	6.6 (15/228)
Total	9.4 (8.1)	11.3 (77/682)	5.4 (37/682)	9.9 (8.3)	12.5 (85/682)	5.7 (39/682)	10.1 (8.3)	12.9 (88/682)	6.0 (41/682)
P value	0.41	0.62	0.68	0.51	0.94	0.55	0.65	0.99	0.65

Plasma lumefantrine levels at day 7. One hundred twenty-one samples of venous blood were collected at day 7 from patients who received AL (Table 9). The median concentration of lumefantrine in the blood was 377 ng/ml (range, 57.1 to 1,150 ng/ml). Drug levels were positively correlated with body weight ($r = 0.22$; test for trend, $P = 0.005$). The plasma level was significantly lower in children weighing <15 kg (median, 309 ng/ml; range, 57.1 to 1,080; $n = 87$) than in those weighing ≥15 kg (median, 473 ng/ml; range, 108 to 1,150; $n = 34$; $P = 0.01$). Accordingly, 43.7% of children weighing <15 kg had a plasma level of ≤280 ng/ml, considered the cutoff for therapeutic efficacy (11), compared to 20.6% in those weighing ≥15 kg ($P = 0.018$). The 7 children in this subsample with a PCR-confirmed recrudescence had a median level of 429 ng/ml (range, 147 to 703 ng/ml), not significantly different from those who successfully cleared the infection (376 mg/ml; range, 57.1 to 1,150; $P = 0.8$; $n = 114$).

Plasma piperaquine levels at day 7. One hundred twenty-five samples were collected from venous blood at day 7 from patients who received DP (Table 10). The median concentration of piperaquine was 31.4 ng/ml (range, 10.9 to 189.0), and drug levels were positively correlated with body weight ($r = 0.22$; test for trend, $P = 0.04$). In 47.2% (59/125) of patients, the plasma level was below 30 ng/ml, the previously published threshold associated with therapeutic efficacy (12), and the 3 patients with a PCR-confirmed recrudescence had piperaquine levels of 16.3, 31.4, and 33.1 ng/ml, respectively.

DISCUSSION

The efficacies of the three combination therapies tested in this trial were similar. The proportion of children with an adequate clinical and parasitological response was 93% for AL and 94% for DP, both rarely used in the area. These cure rates are similar to that of AA (93%), which has been extensively used in DRC since its introduction in 2006.

The PCR-corrected day 28 cure rate for AL in the present study was 96.8%, which is comparable to the 97.9% day 28 cure rate observed in the same area 3 years previously (13).

In the subsample analyzed, the drug level of piperaquine at day 7, reflecting the concentration of drug to which residual parasites are exposed and thus predictive of outcome, was suboptimal in 47% of patients. This confirms previous results (6, 14) showing that as small children have a higher body-weight-normalized oral clearance, they need a higher dose than the one currently recommended. Of the children who received artemether-lumefantrine, 37% had a suboptimal day 7 lumefantrine level, with the smaller children having the lowest levels. These results are comparable to those observed in Uganda (15). As there was no evidence of delayed parasitemia clearance suggestive of artemisinin resistance,

TABLE 8 Median WBC and differential counts and interquartile ranges at days 0, 7, and 14 by treatment group

Treatment group and day	*n*	Count μl^{-1}					
		WBC		Neutrophil		Lymphocyte	
		Median	IQR[a]	Median	IQR	Median	IQR
AA							
0	227	6,800	4,000	3,096	2,311	2,919	2,170
7	216	8,200	4,475	2,677	1,846	4,651	2,884
14	212	7,000	3,075	2,014	1,288	4,489	2,234
AL							
0	228	6,650	4,050	2,829	2,414	2,841	2,388
7	221	7,600	4,000	2,496	1,706	4,623	2,817
14	217	6,900	2,900	2,118	1,306	4,300	2,240
DP							
0	228	6,875	5,050	3,201	3,254	3,075	2,730
7	219	7,600	3,750	2,520	1,745	4,550	2,394
14	215	7,700	3,700	2,352	1,476	4,590	2,792

[a] IQR, interquartile range.

TABLE 9 Lumefantrine plasma level at day 7

Body wt (kg)	No. analyzed	Median (range) dose received, mg/kg	Median day 7 LM[a] level, ng/ml (range)	% of samples with ≤280 ng/ml
5–9.9	22	27.9 (24.5–45.3)	294.5 (63.4–1,050)	45.5
10–14.9	65	20.0 (17.1–24.0)	364.0 (57.1–1,080)	43.1
15–20.9	34	30.0 (24.0–32.0)	473 (108–1,150)	20.6
Total	121	24.0 (17.1–45.3)	421.9 (57.1–1,150)	37.2

[a] LM, lumefantrine.

TABLE 10 Piperaquine plasma levels at day 7

Body wt (kg)	No. analyzed	Median (range) dose received, mg/kg	Median day 7 PQ[a] level, ng/ml (range)	% of samples with ≤30 ng/ml
5–7.9	8	20.8 (20.3–33.3)	23.6 (10.9–65.2)	75
8–9.9	17	28.2 (17.2–30.0)	31.8 (16–70.8)	41.2
10–14.9	65	26.7 (22.1–32.0)	28.1 (12.6–135)	52.3
15–20.9	35	30.0 (26.7.0–32.0)	44.3 (15.8–189)	34.3
Total	125	28.2 (17.2–33.3)	31.4 (10.9–189)	47.2

[a] PQ, piperaquine.

the PCR-confirmed treatment failures observed in the current study are likely caused by either low drug exposure, as suggested by the pharmacokinetic (PK) results, or parasite resistance to the nonartemisinin partner drug. The former is much more likely. Moreover, in high-transmission areas, the chances that the recurrent infection contains a parasite with the same genotype as that in the primary infection are higher than those in low-transmission areas. This, along with the persistence of gametocytes in the blood, can lead in some cases to a misclassification of recurrent infections as recrudescences (16).

In this clinical trial, we measured efficacy of treatments administered under supervision, with a glass of milk, and retreatment was given if the first dose was vomited. Drug exposure, in a nontrial setting (generally unsupervised), is expected to be lower (15). Dose optimization and schedule changes are a priority for the ACT, especially in small children, to ensure adequate drug exposure (14, 17).

Although the efficacies in terms of ACPR rates of the three ACTs were comparable, children treated with DP were at lower risk of having a second episode of malaria during the follow-up period because of the longer posttreatment prophylactic effect of DP related to the longer plasma half-life of piperaquine. This chemoprophylactic effect is important in areas of endemicity such as the study area and makes this drug a good candidate for replacing sulfadoxine pyrimethamine for intermittent preventive treatment in pregnant women and children (18, 19).

This study population was characterized by hyperparasitemia, and the initial high levels of parasitemia affected, as expected, the recovery of hematocrit after the initial episode of malaria, but not the treatment efficacy. The initial level of gametocytemia was also high (30%), and AL was significantly more effective in clearing the sexual stages than were the other ACTs. Data in literature on the gametocytocidal properties of the different ACT are conflicting, and the effect, if any, on malaria transmission is unclear (20).

The median $PCt_{1/2}$ was 2.2 h (range, 1.0 to 6.3 h; $n = 657$) and comparable to the results observed in 2013 during the TRAC project, 2.2 h (range from 1.2 to 4.6 h; $n = 60$) (21). The difference that we observed between PC_{50}s with the three therapies (but not with the $PCt_{1/2}$) could be attributed to the relatively slow conversion of artemether to dihydroartemisinin (artemether half-life of 2.0 h) compared to artesunate (artesunate half-life of 0.84 h) and dihydroartemisinin in the acute phase of malaria (22), resulting in a significantly longer lag phase (the initial flat part of the parasite clearance profile) for AL and/or the lower dosage of artemether (20). The PC_{50} includes the lag phase of the parasite clearance curve, whereas the $PCt_{1/2}$ is based on the log-linear phase alone.

The three combinations were well tolerated, and there were no significant differences in the types and numbers of adverse events between arms.

Conclusions. The three combinations tested were equally efficacious and well tolerated for the treatment of children with acute uncomplicated *P. falciparum* malaria. Dihydroartemisinin-piperaquine had the longest-lasting chemoprophylactic effect which prevented repeated clinical attacks in the treated children. The recommended dosage of DP provides suboptimal piperaquine plasma concentrations, particularly in small children.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank our young patients and their families, the study staff at Kingasani Research Centre, and the hospital staff and management at Kingasani Hospital. We thank Kevin Marsh, KEMRI, for donating amodiaquine-artesunate and Guilin Pharmaceutical, China, for donating dihydroartemisinin-piperaquine.

The authors have no conflicts of interest concerning the work reported in this paper.

The study was financed by the Wellcome Trust, United Kingdom.

M.A.O. and C.I.F. conducted the study and acquired data; K.W. conducted molecular analysis; J.T. conducted pharmacological analysis; C.I.F. conducted statistical analysis; C.I.F., K.A.T., A.M.D., F.N., N.J.W., N.P.J.D., and J.T. prepared the manuscript. All coauthors read the final version of the manuscript.

REFERENCES

1. **World Health Organization.** 2013. World malaria report: 2013. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
2. **Alker AP, Kazadi WM, Kutelemeni AK, Bloland PB, Tshefu AK, Meshnick SR.** 2008. Dhfr and dhps genotype and sulfadoxine-pyrimethamine treatment failure in children with falciparum malaria in the Democratic Republic of Congo. Trop. Med. Int. Health **13:**1384–1391. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2008.02150.x.
3. **Bonnet M, Broek I, van Herp M, Urrutia PP, van Overmeir C, Kyomuhendo J, Ndosimao CN, Ashley E, Guthmann JP.** 2009. Varying efficacy of artesunate+amodiaquine and artesunate+sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in the Democratic Republic of Congo: a report of two in-vivo studies. Malar. J. **8:**192. http://dx.doi.org/10.1186/1475-2875-8-192.
4. **Mobula L, Lilley B, Tshefu A, Rosenthal P.** 2009. Short report: resistance-mediating polymorphisms in Plasmodium falciparum infections in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. Am. J. Trop. Med. Hyg. **80:**555–558.
5. **Naing C, Mak JW, Aung K, Wong JY.** 2013. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in endemic countries: meta-analysis of randomised controlled studies. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **107:**65–73. http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trs019.
6. **Tarning J, Zongo I, Some FA, Rouamba N, Parikh S, Rosenthal PJ, Hanpithakpong W, Jongrak N, Day NP, White NJ, Nosten F, Ouedraogo JB, Lindegardh N.** 2012. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperaquine in children with uncomplicated falciparum malaria. Clin. Pharmacol. Ther. **91:**497–505. http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.254.
7. **WHO.** 2013. Management of severe malaria: a practical handbook, 3rd ed. WHO, Geneva, Switzerland.

8. **WHO.** 2009. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. WHO, Geneva, Switzerland.
9. **ICH-GCP.** 1996. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Geneva, Switzerland.
10. **WHO.** 2010. Basic malaria microscopy, 2nd ed. WHO, Geneva, Switzerland.
11. **Ezzet F, Mull R, Karbwang J.** 1998. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. Br. J. Clin. Pharmacol. **46:**553–561.
12. **Price RN, Hasugian AR, Ratcliff A, Siswantoro H, Purba HL, Kenangalem E, Lindegardh N, Penttinen P, Laihad F, Ebsworth EP, Anstey NM, Tjitra E.** 2007. Clinical and pharmacological determinants of the therapeutic response to dihydroartemisinin-piperaquine for drug-resistant malaria. Antimicrob. Agents Chemother. **51:**4090–4097. http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00486-07.
13. **Tshefu AK, Gaye O, Kayentao K, Thompson R, Bhatt KM, Sesay SS, Bustos DG, Tjitra E, Bedu-Addo G, Borghini-Fuhrer I, Duparc S, Shin CS, Fleckenstein L.** 2010. Efficacy and safety of a fixed-dose oral combination of pyronaridine-artesunate compared with artemether-lumefantrine in children and adults with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: a randomised non-inferiority trial. Lancet **375:**1457–1467. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60322-4.
14. **WorldWide Antimalarial Resistance Network (WWARN) DP Study Group.** 2013. The effect of dosing regimens on the antimalarial efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine: a pooled analysis of individual patient data. PLoS Med. **10:**e1001564. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001564.
15. **Checchi F, Piola P, Fogg C, Bajunirwe F, Biraro S, Grandesso F, Ruzagira E, Babigumira J, Kigozi I, Kiguli J, Kyomuhendo J, Ferradini L, Taylor WR, Guthmann JP.** 2006. Supervised versus unsupervised antimalarial treatment with six-dose artemether-lumefantrine: pharmacokinetic and dosage-related findings from a clinical trial in Uganda. Malar. J. **5:**59. http://dx.doi.org/10.1186/1475-2875-5-59.
16. **Greenhouse B, Dokomajilar C, Hubbard A, Rosenthal PJ, Dorsey G.** 2007. Impact of transmission intensity on the accuracy of genotyping to distinguish recrudescence from new infection in antimalarial clinical trials. Antimicrob. Agents Chemother. **51:**3096–3103. http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00159-07.
17. **Staehli Hodel EM, Guidi M, Zanolari B, Mercier T, Duong S, Kabanywanyi AM, Ariey F, Buclin T, Beck HP, Decosterd LA, Olliaro P, Genton B, Csajka C.** 2013. Population pharmacokinetics of mefloquine, piperaquine and artemether-lumefantrine in Cambodian and Tanzanian malaria patients. Malar. J. **12:**235. http://dx.doi.org/10.1186/1475-2875-12-235.
18. **Nankabirwa JI, Wandera B, Amuge P, Kiwanuka N, Dorsey G, Rosenthal PJ, Brooker SJ, Staedke SG, Kamya MR.** 2014. Impact of intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine on malaria in Ugandan schoolchildren: a randomized, placebo-controlled trial. Clin. Infect. Dis. **58:**1404–1412. http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu150.
19. **Lwin KM, Phyo AP, Tarning J, Hanpithakpong W, Ashley EA, Lee SJ, Cheah P, Singhasivanon P, White NJ, Lindegardh N, Nosten F.** 2012. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of monthly versus bimonthly dihydroartemisinin-piperaquine chemoprevention in adults at high risk of malaria. Antimicrob. Agents Chemother. **56:**1571–1577. http://dx.doi.org/10.1128/AAC.05877-11.
20. **Price RN.** 2013. Potential of artemisinin-based combination therapies to block malaria transmission. J. Infect. Dis. **207:**1627–1629. http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit079.
21. **Ashley E.** The spread of artemisinin resistance in falciparum malaria. N. Engl. Med. J., in press.
22. **Suputtamongkol Y, Newton PN, Angus B, Teja-Isavadharm P, Keeratithakul D, Rasameesoraj M, Pukrittayakamee S, White NJ.** 2001. A comparison of oral artesunate and artemether antimalarial bioactivities in acute falciparum malaria. Br. J. Clin. Pharmacol. **52:**655–661. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01458.x.