

Kozenis (tafenoquina) de dose única aprovada para crianças com malária por *Plasmodium vivax* pela Therapeutic Goods Administration australiana

- A malária *P. vivax* impacta crianças desproporcionalmente, já que têm quatro vezes mais probabilidade de afetá-las do que a adultos
- Como dose única, a tafenoquina contribuirá para a adesão dos pacientes
- A aprovação da TGA ajudará no registro em países endêmicos de malária, onde o medicamento pode ajudar a avançar objetivos de eliminação da malária

Genebra, 14 de março de 2022. A Medicines for Malaria Venture (MMV) anuncia hoje que a Therapeutic Goods Administration (TGA) australiana aprovou o uso do Kozenis (tafenoquina) de dose única para crianças de dois anos ou mais em combinação com a cloroquina para a cura radical (prevenção de recaídas) da malária por *Plasmodium vivax* (*P. vivax*).

A aprovação inclui um novo comprimido de 50 mg que pode ser dispersado em água e que foi desenvolvido pela GSK em parceria com a MMV para facilitar o uso em crianças, que são desproporcionalmente afetadas pela doença.

“Temos orgulho de ter trabalhado com a GSK para desenvolver esse tratamento adequado para crianças e estamos animados com o anúncio de hoje. A malária *P. vivax* é particularmente perigosa para crianças pequenas, para as quais repetidas recaídas podem levar a anemia severa e, em alguns casos, ser fatal. Hoje, temos uma ferramenta para acabar com as implacáveis recaídas tanto em adultos quanto em crianças – estamos um passo mais próximos de derrotar essa doença.” disse o Dr. David Reddy, Diretor Executivo da MMV.

Dr. Thomas Breuer, Diretor de Saúde Global da GSK disse: “Estamos encantados com essa aprovação do Kozenis para populações pediátricas. Essa conquista é a prova da dedicação dos cientistas da GSK e da nossa parceira MMV, que trabalharam incansavelmente para que o primeiro tratamento para a prevenção de recaídas para a malária *P. vivax* em mais de 60 anos possa ser disponibilizado para os mais vulneráveis na sociedade, nossas crianças”.

A submissão para o registro foi apoiada por um estudo clínico de fase 2b (TEACH), que avaliou dosagens de tafenoquina baseadas no peso de crianças entre dois anos, pesando pelo menos 10 kg, até 15 anos¹.

O Kozenis é um tratamento de dose única para a prevenção de recaídas de *P. vivax* e foi aprovado para pessoas de 16 anos ou mais pela TGA em 2018. Deve ser usado em combinação com o tratamento com cloroquina para a fase ativa sanguínea da infecção, atingindo, assim, a cura radical.

O atual protocolo para a prevenção de recaídas de *P. vivax* requer um tratamento de sete ou 14 dias com uma droga chamada primaquina e, até o momento, não há formulações pediátricas com qualidade assegurada no mercado para a faixa etária específica.

¹ Vélez ID, Hien TT, Green JA, et al. Tafenoquine exposure assessment, safety, and relapse prevention efficacy in children with *Plasmodium vivax* malaria: an open-label, single-arm, non-comparative, multicentre, pharmacokinetic bridging, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; published online Dec 3. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00328-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00328-X)

Estima-se que a malária *P. vivax* cause de 4,1 a 5,1 milhões de infecções clínicas todos os anos e que represente um risco desproporcional para crianças entre dois e seis anos, já que têm uma probabilidade quatro vezes maior do que os adultos de serem infectadas.^{2,3} As características físicas da malária *P. vivax* incluem febre, calafrios, vômito, mal-estar, dor de cabeça, dor muscular, e, em alguns casos, pode gerar malária complicada e morte.⁴ Infecções por malária *P. vivax* também afetam o desenvolvimento infantil e o progresso educacional, com evidências mostrando que crianças que experenciam repetidas infecções por *P. vivax* têm probabilidade elevada de sofrer prejuízos físicos e cognitivos.^{5,6,7}

Mais submissões regulatórias estão planejadas em países endêmicos de malária para indicações pediátricas para a tafenoquina.

Sobre o TEACH (TAF113577)

Avaliação sobre Exposição à Tafenoquina em Crianças (em inglês Tafenoquine Exposure Assessment in Children – TEACH) foi um estudo aberto, não comparativo, multicêntrico de fase 2b para avaliar a farmacocinética, segurança e eficácia da tafenoquina de dose única no tratamento de pacientes pediátricos com malária *P. vivax*.

O objetivo principal era avaliar a farmacocinética da tafenoquina em crianças e adolescentes com *P. vivax* de ≥ 2 anos até < 16 anos para identificar doses apropriadas que atingissem uma exposição similar à aprovada para a dose adulta de 300 mg da tafenoquina. Os objetivos secundários eram avaliar a segurança da tafenoquina quando prescrita para pacientes pediátricos com malária *P. vivax* e avaliar a eficácia clínica e parasitológica da tafenoquina como uma cura radical para pacientes pediátricos com malária *P. vivax* quando prescrita em conjunto com a cloroquina. Outro objetivo secundário era avaliar a farmacocinética da tafenoquina em crianças com *P. vivax* de ≥ 6 meses até < 2 anos (pesando ≥ 5 kg) (se os dados permitissem).

No total, 60 pacientes pediátricos com *P. vivax* foram recrutados (idade média de 10 anos [variação de 2-15 anos]) e dosados em três locais no Vietnã e um na Colômbia. Todos os pacientes receberam a dose única de tafenoquina e um tratamento com cloroquina prescrita de acordo com diretrizes nacionais de tratamento para tratar a fase sanguínea aguda da doença. Todos os pacientes foram testados para deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) antes de receber tafenoquina e excluídas do estudo se tivessem nível de atividade enzimática $< 70\%$ do normal.

Não houve descobertas inesperadas sobre segurança. A porcentagem geral (62%) dos pacientes que reportou eventos adversos foi similar a estudos prévios com tafenoquina em adultos e adolescentes de 16 anos ou mais, com o evento adverso mais comum sendo vômito em 20% dos pacientes. Nenhum evento adverso grave relacionado à droga foi reportado. A eficácia livre de recaídas de 95% em quatro meses foi compatível com estudos sobre a tafenoquina em adultos e adolescentes mais velhos.

Sobre a malária *P. vivax*

A malária *P. vivax* tem um impacto sanitário e econômico significativo, especialmente no sul da Ásia, Sudeste Asiático, América Latina e no Chifre da África. O parasita *Plasmodium* é um organismo

² Organização Mundial da Saúde. World Malaria Report 2021 (2021)

³ Howes, R.E et al. Am J Trop Med Hyg 2016; 95(6 Suppl): 15-34

⁴ Price RN et al. Vivax malaria: neglected and not benign. Am J Trop Med Hyg 2007; 77:79–87.

⁵ Fernando D et al. Cognitive performance at school entry of children living in malaria-endemic areas of Sri Lanka. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 97(2):161-5 (2003).

⁶ Vorasan N et al. Long-term impact of childhood malaria infection on school performance among school children in a malaria endemic area along the Thai-Myanmar border. *Malaria Journal*. 14:401 (2015).

⁷ Brasil LMBF et al. Cognitive performance of children living in endemic areas for *Plasmodium vivax*. *Malaria Journal*. 2017; 16: 370.

complexo com um ciclo de vida que abrange tanto humanos quanto mosquitos.⁸ Depois da picada de um mosquito infectado, o parasita *P. vivax* infecta o sangue e causa um episódio de malária aguda. Também tem a habilidade de ficar dormente no fígado (em uma forma conhecida como hipnozoíto), de onde periodicamente se reativa para causar recaídas de malária *P. vivax*. Por isso, uma única infecção por *P. vivax* pode gerar múltiplos episódios de malária na ausência de uma nova picada de mosquito. Essas recaídas podem ocorrer semanas, meses e até anos depois da infecção inicial. As formas do parasita dormentes no fígado não podem ser tratadas com a maioria dos tratamentos antimaláricos ativos contra a fase sanguínea do parasita.

A prescrição conjunta de um antimalárico para a fase sanguínea, como a cloroquina, e um medicamento que combata as formas dormentes do parasita *P. vivax* no fígado é conhecida como cura radical.

Sobre a tafenoquina

A tafenoquina, desenvolvida pela GSK e MMV, foi inicialmente aprovada pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos para a cura radical (prevenção de recaídas) de *P. vivax* em julho de 2018 para uso em adultos e adolescentes com ≥ 16 anos. Foi então aprovada também por agências regulatórias na Austrália, Brasil, Tailândia e Peru.

Solicitações regulatórias estão sendo processadas em outros países endêmicos. Todas as aprovações são baseadas nos dados de eficácia e segurança gerados por um programa clínico completo e global para cura radical do *P. vivax*, conduzido em nove países endêmicos de malária, que gerou um perfil benefício-risco positivo de para o uso do produto.

A tafenoquina deve ser prescrita conjuntamente com cloroquina para tratar tanto a fase sanguínea quanto a fase hepática de infecções de malária *P. vivax* agudas (conhecido como cura radical). Antes de tomar a tafenoquina, os pacientes devem ser testados para deficiência de uma enzima específica conhecida como glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), que ajuda a proteger as hemácias. Pacientes com deficiência da enzima G6PD podem ter reações adversas severas, como anemia hemolítica, durante o tratamento com a classe de medicamentos das 8-aminoquinolinas (como a tafenoquina e a primaquina) e apenas pacientes com atividade enzimática de G6PD $>70\%$ do normal devem receber tafenoquina.

As marcas registradas são propriedade de ou licenciadas para o grupo de empresas GSK.

Sobre a Medicines for Malaria Venture (MMV)

A MMV é uma parceria de desenvolvimento de produtos líder no campo da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos antimaláricos. Sua missão é reduzir a carga de malária em países endêmicos da doença por meio do descobrimento, desenvolvimento e facilitação da distribuição de drogas antimaláricas novas, efetivas e acessíveis. Desde sua fundação, em 1999, a MMV e seus parceiros desenvolveram o maior portfólio de projetos de P&D e acesso a antimaláricos já construído, avançaram 11 novos medicamentos e assumiram o gerenciamento de acesso de mais dois. Estima-se que 2,2 milhões de vidas tenham sido salvas por esses medicamentos.

O sucesso da MMV é baseado na sua extensiva rede de cerca de 150 parceiros ativos na indústria farmacêutica, academia, pesquisa e programas de malária de países endêmicos.

A visão da MMV é um mundo no qual medicamentos inovadores curarão e protegerão as populações vulneráveis e negligenciadas sob o risco de malária e, em última instância, ajudarão a erradicar essa terrível doença. www.mmv.org

⁸ Lima Jr JC, Pratt -Riccio LR. Major Histocompatibility Complex and Malaria: Focus on Plasmodium vivax Infection. *Frontiers in Immunology* 2016; 7(13): 1 -14

Consultas:

Elizabeth Poll	+41 79 907 59 92	(Genebra)
Katy Athersuch	+33 61 999 56 21	(Genebra)
Akolade Omishope	+41 79 896 20 61	(Genebra)

Embargoeed