

Kozenis de dosis única (tafenoquina) aprobada para niños con malaria por *Plasmodium vivax* por la Therapeutic Goods Administration australiana

- La malaria por *P. vivax* supone una carga desproporcionada para los niños, que tienen cuatro veces más probabilidad de verse afectados que los adultos
- Como dosis única, la tafenoquina contribuirá a la adherencia del paciente
- La aprobación de la TGA va a apoyar los registros en países endémicos de malaria, donde el medicamento podría aportar al alcance de sus objetivos de eliminación de la malaria

Ginebra 14 de marzo de 2022. Medicines for Malaria Venture (MMV) anunció hoy que la Therapeutic Goods Administration (TGA) australiana aprobó el uso de una dosis única de Kozenis (tafenoquina) en niños a partir de 2 años de edad en combinación con cloroquina para la cura radical (prevención de recurrencias) de la malaria por *Plasmodium vivax* (*P. vivax*).

La aprobación incluye una nueva tableta de 50 mg que se puede dispersar en agua y que fue desarrollada por GSK en asociación con MMV para facilitar el uso en niños, quienes se ven afectados de manera desproporcionada por la enfermedad.

“Estamos orgullosos de haber trabajado con GSK para desarrollar este tratamiento adecuado para los niños y estamos emocionados por el anuncio de hoy. La malaria por *P. vivax* es especialmente peligrosa para los niños pequeños, en quienes las recurrencias repetidas pueden provocar una anemia grave acumulativa y, en algunos casos, ser mortales. Hoy, tenemos una herramienta para detener la incesante recurrencia tanto en adultos como en niños - estamos un paso más cerca de vencer esta enfermedad” dijo el Dr. David Reddy, Director Ejecutivo de MMV.

El Dr. Thomas Breuer, Director de Salud Global de GSK, dijo: “Estamos encantados con esta aprobación de Kozenis para poblaciones pediátricas. Este logro es testimonio de la dedicación de los científicos de GSK y de nuestro socio MMV, quienes trabajaron incansablemente para que el primer tratamiento de prevención de recurrencias por malaria por *P. vivax* en más de 60 años pueda estar disponible para los más vulnerables de la sociedad, nuestros niños”.

La presentación fue respaldada por un estudio clínico de fase 2b (TEACH) que evaluó las dosis de tafenoquina según el peso, para niños de entre 2 años y un peso de al menos 10 kg, y hasta de 15 años.¹

Kozenis es un tratamiento de dosis única para la prevención de la recurrencia de *P. vivax* y fue aprobada para personas de 16 años o más por la TGA en 2018. Debe usarse con un tratamiento de cloroquina para tratar la infección en etapa activa sanguínea y lograr, así, una cura radical.

El estándar actual de tratamiento para la prevención de recurrencia por *P. vivax* requiere un tratamiento de 7 o 14 días con un fármaco llamado primaquina y, en la actualidad, no se comercializan formulaciones pediátricas específicas por edad, de calidad garantizada.

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)

Se estima que la malaria por *P. vivax* causa entre 4,1 y 5,1 millones de infecciones clínicas cada año, y representa una carga desproporcionada para los niños de 2 a 6 años, quienes tienen cuatro veces más probabilidad que los adultos de infectarse.^{2,3} Las características clínicas de la malaria por *P. vivax* incluyen fiebre, escalofríos, vómitos, malestar general, dolor de cabeza y dolor muscular y, en algunos casos, la enfermedad puede provocar malaria grave y muerte.⁴ Las infecciones de malaria por *P. vivax* también afectan el desarrollo y el progreso educativo de los niños, con evidencia que muestra que los niños que experimentan infecciones repetidas de *P. vivax* tienen probabilidades de sufrir deterioro físico y cognitivo.^{5,6,7}

Se planean más presentaciones regulatorias en países endémicos de malaria para indicaciones pediátricas de tafenoquina.

Sobre el TEACH (TAF113577)

La Evaluación de la Exposición a Tafenoquina en Niños (en inglés, Tafenoquine Exposure Assessment in CHildren – TEACH) fue un estudio de fase 2b multicéntrico, no comparativo y abierto para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de una dosis única de tafenoquina en el tratamiento de pacientes pediátricos de malaria por *P. vivax*.

El objetivo principal fue evaluar la farmacocinética de la tafenoquina en niños y adolescentes con *P. vivax* de ≥ 2 años a < 16 años para identificar las dosis apropiadas que lograran una exposición similar a la de la dosis aprobada de tafenoquina para adultos de 300 mg. Los objetivos secundarios fueron evaluar la seguridad de la tafenoquina cuando se administra a sujetos pediátricos con malaria por *P. vivax* y evaluar la eficacia clínica y parasitológica de la tafenoquina como cura radical para sujetos pediátricos con malaria por *P. vivax* cuando se administra junto con cloroquina. Otro objetivo secundario fue evaluar la farmacocinética de la tafenoquina en niños con *P. vivax* de ≥ 6 meses a < 2 años (con un peso de ≥ 5 kg) (si los datos lo permitían).

En total, fueron reclutados 60 sujetos pediátricos con malaria por *P. vivax* (mediana de edad de 10 años [rango de 2 a 15 años]) y se les administró la dosis en tres sitios en Vietnam y uno en Colombia. Todos los sujetos recibieron una dosis única de tafenoquina y un tratamiento de cloroquina administrado según las guías nacionales de tratamiento de malaria para tratar la etapa aguda sanguínea de la enfermedad. Todos los sujetos fueron evaluados por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) antes de recibir tafenoquina y excluidos del estudio si tenían $< 70\%$ de los niveles normales de actividad de la enzima G6PD.

No hubieron hallazgos de seguridad inesperados. El porcentaje general (62%) de sujetos que reportaron eventos adversos fue similar al de estudios previos con tafenoquina en adultos y adolescentes a partir de los 16 años, siendo el evento adverso de mayor frecuencia vómitos en el 20% de los sujetos. No se informaron eventos adversos graves relacionados con el medicamento. La tasa de eficacia libre de recurrencia del 95% a los cuatro meses estuvo en línea con los estudios de tafenoquina en adultos y adolescentes mayores.

Sobre la malaria por *P. vivax*

La malaria por *P. vivax* tiene un impacto económico y de salud pública significativo, principalmente en el sur de Asia, el sudeste de Asia, América Latina y el Cuerno de África. El parásito *Plasmodium* es

² Organización Mundial de la Salud. 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.

un organismo complejo con un ciclo de vida que involucra tanto a los humanos como a los mosquitos.⁸ Después de la picadura de un mosquito infectado, el parásito *P. vivax* infecta la sangre y provoca un episodio agudo de malaria. También tiene la capacidad de permanecer latente en el hígado (en una forma conocida como hipnozoíto), desde donde periódicamente se reactiva para causar recurrencias de la malaria por *P. vivax*. Por lo tanto, una sola infección por *P. vivax* puede dar lugar a múltiples episodios de malaria en ausencia de una nueva picadura de mosquito. Estas recurrencias pueden ocurrir semanas, meses o incluso años después de la infección inicial. Las formas latentes hepáticas del parásito no se pueden tratar con la mayoría de los tratamientos antipalúdicos activos contra el parásito en etapa sanguínea.

La administración conjunta de un antipalúdico en etapa sanguínea, como la cloroquina, y un medicamento que se dirige a las formas latentes hepáticas del parásito *P. vivax* se conoce como cura radical.

Sobre la tafenoquina

La tafenoquina, desarrollada por GSK y MMV, fue aprobada por primera vez por la Food and Drug Administration de los EE. UU. para la cura radical (prevención de recurrencias) de la malaria por *P. vivax* en julio de 2018 para uso en adultos y adolescentes ≥ 16 años. Posteriormente, fue aprobada por los reguladores de Australia, Brasil, Tailandia y Perú.

Las solicitudes a los organismos reguladores están progresando en otros países donde la malaria es endémica. Todas las aprobaciones se basan en datos de eficacia y seguridad de un programa integral de desarrollo clínico global para cura radical de *P. vivax*, realizada en nueve países donde la malaria es endémica, que respaldó un perfil de riesgo-beneficio positivo general para el uso del producto.

La tafenoquina se debe administrar junto con la cloroquina para tratar las etapas sanguínea y hepática de las infecciones agudas de malaria por *P. vivax* (lo que se conoce como cura radical). Antes de tomar tafenoquina, los pacientes deben someterse a pruebas de deficiencia de una enzima específica conocida como glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), que ayuda a proteger los glóbulos rojos. Los pacientes con deficiencia de la enzima G6PD pueden tener reacciones adversas graves, como anemia hemolítica, durante el tratamiento con fármacos de la clase de las 8-aminoquinolinas (como tafenoquina y primaquina) y solo los pacientes con una actividad de la enzima G6PD $>70\%$ de lo normal deben recibir tafenoquina.

Las marcas registradas son propiedad del grupo de empresas GSK o están autorizadas por él.

Sobre Medicines for Malaria Venture (MMV)

MMV es una asociación de desarrollo de productos líder en el campo de la investigación y el desarrollo de fármacos antipalúdicos. Su misión es reducir la carga de la malaria en los países donde la enfermedad es endémica mediante el descubrimiento, el desarrollo y la facilitación de la entrega de medicamentos antipalúdicos nuevos, efectivos y asequibles.

MMV recibe financiamiento y apoyo de agencias gubernamentales, fundaciones privadas, organizaciones internacionales, corporaciones, fundaciones corporativas y de particulares. Estos fondos se utilizan para financiar la cartera de proyectos de I+D de MMV, así como intervenciones específicas y dirigidas de gestión de acceso y 3productos (APM, por sus siglas en inglés) que tienen como objetivo facilitar un mayor acceso a medicamentos contra la malaria por parte de poblaciones vulnerables en países con enfermedades endémicas y apoyar su uso apropiado.

Desde su fundación en 1999, MMV y sus socios han creado la mayor cartera de proyectos de acceso e I+D de antipalúdicos que se haya reunido jamás, han presentado once medicamentos y han

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

asumido la administración del acceso de otros dos. Se estima que estos medicamentos han salvado 2,2 millones de vidas. El éxito de MMV se basa en su extensa red de alrededor de 150 socios activos de la industria farmacéutica, la academia y países endémicos de malaria.

La visión de MMV es un mundo en el que los medicamentos innovadores curarán y protegerán a las poblaciones vulnerables y desatendidas en riesgo de malaria y, en última instancia, ayudarán a erradicar esta terrible enfermedad.

Para mayor información, visitar www.mmv.org

Consultas:

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