Parceria para Eliminação do Vivax (PAVE):

Apoiando a cura radical da malária *P. vivax* em países endêmicos

SOBRE A PAVE

A PAVE apoia países a adotarem ferramentas e abordagens novas e existentes para alcançar o acesso universal às melhores práticas clínicas para o manejo de casos de *Plasmodium vivax* (*P. vivax*). Nosso objetivo é ajudar os países a acelerar a eliminação da malária *P. vivax*. A PAVE colabora com os Programas Nacionais de Controle da Malária para aprofundar o conhecimento sobre essas ferramentas, apoiar as mudanças de políticas e para aquisições e implementação de produtos como os diagnósticos de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), testes de diagnóstico rápido para malária, primaquina (PQ) e tafenoquina (TQ). A PAVE trabalha com parceiros a níveis global, regional e nacional para o desenvolvimento conjunto e a implementação de estratégias que apoiem a eliminação da *P. vivax*.

O projeto apoia parceiros e representantes da comunidade global de malária, fornecendo informações relevantes e baseadas em evidências científicas para os processos de tomada de decisão. Na América Latina, o trabalho da PAVE tem sido direcionado ao Brasil, à Colômbia e ao Peru, e o atual portfólio está focado em gerar evidência e em coordenar, em conjunto com os governos, os requisitos para uma potencial adoção da TQ e do teste semiquantitativo de ponto de atendimento de G6PD. A nível global, a PAVE coordena pesquisas operacionais e estudos de viabilidade em um grande número de países endêmicos, com o objetivo de gerar evidências de alta qualidade sobre o manejo de casos de *P. vivax* que possam ser consideradas por agências de regulamentação e governos nacionais na tomada de decisões e para orientar a implementação. A PAVE também está avançando no desenvolvimento de tratamentos de qualidade que previnam recaídas e tenham uso pediátrico.

A PAVE facilita o aceso a diagnósticos e tratamentos de malária novos e existentes para a eliminación do *P. vivax.*

A PAVE consolida seu trabalho através de diversos financiadores e está alinhada com os países parceiros e a Organização Mundial da Saúde (OMS) para acelerar o progresso. Este projeto é liderado pela Medicines for Malaria Venture (MMV)[1] e PATH[2], em parceria com os Ministérios da Saúde, outros parceiros nacionais e outras organizações sem fins lucrativos. A PAVE conta com investimentos da Unitaid, da Fundação Bill e Melinda Gates, do Foreign, do Commonwealth and Development Office (FCDO) do Reino Unido, financiamento direto da MMV, entre outros.

TAFENOQUINA

As diretrizes da OMS para a malária *P. vivax* recomendam tratamento de três dias com cloroquina (CQ) ou terapias combinadas à base de artemisinina (ACTs) para eliminar a forma do estágio sanguíneo do parasita. A PQ é atualmente o único tratamento recomendado pela OMS para evitar recaídas. Ela trata a doença em estágio hepático. Há um amplo consenso de que a adesão dos pacientes aos regimes de tratamento com PQ de 7 e 14 dias é insatisfatória.

Considerando o desafio de garantir a adesão ao tratamento e o risco causado pelas recaídas da malária, a equipe PAVE prevê que a TQ, um novo medicamento de dose única não patenteado para tratar a fase hepática da malária *P. vivax*, poderia desempenhar um papel significativo para a eliminação da doença. Produzida pela primeira vez em 1978 pelo Instituto de Pesquisa do Exército Walter Reed dos EUA, e mais tarde codesenvolvido pela GlaxoSmithKline (GSK) e a MMV, o medicamento em combinação com a cloroquina reduz o risco do ressurgimento da malária *P. vivax* em cerca de 70% em comparação com o placebo[3]. Por ser um medicamento de dose única, a TQ tem o potencial de melhorar a adesão do paciente ao tratamento.

A TQ é o primeiro medicamento aprovado pela agência americana Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da malária *P. vivax* em mais de 70 anos, um marco importante no tratamento da doença. O medicamento também recebeu aprovação regulatória da agência Therapeutic Goods Administration (TGA) da Austrália. As autoridades nacionais no Brasil, Tailândia e Peru também aprovaram a TQ. O registro está pendente de aprovação na Colômbia.

Um pedido para estender a indicação de tafenoquina em dose única às populações pediátricas foi feito à TGA e a aprovação está pendente. O pedido foi apoiado por um estudo clínico de Fase 2b (TEACH)[5] que avaliou as dosagens da tafenoquina com base no peso de crianças de 6 meses de idade, com no mínimo cinco quilos, até 15 anos.

1. Fundação suíça sem fins lucrativos que trabalha no desenvolvimento de novos medicamentos antimaláricos para populações vulneráveis.
2. PATH é uma organização global sem fins lucrativos dedicada a alcançar a equidade na saúde. A PATH desenvolve e dimensiona soluções inovadoras para os desafios de saúde mais urgentes do mundo.
3. Lacerda MVG et al., Single-Dose Tafenoquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria. N Engl J Med. 2019 Jan 17;380(3):215-228. doi: 10.1056/NEJMoa1710775.
4.World Health Organizaion. Guide to G6PD deficiency rapid diagnostic testing to support *P. vivax* radical cure. 2018. https://bit.ly/3wPpohb
5. Tafenoquine Exposure Assessment in CHildren (TEACH) foi um estudo aberto, não comparativo e multicêntrico de Fase 2b para avaliar a farmacocinética (PK), segurança e eficácia da tafenoquina de dose única no tratamento de sujeitos pediátricos com malária *P. vivax*. Para saber mais sobre o estudo, visite este link.

PAVE
Partnership for Vivax Elimination

DIAGNÓSTICO G6PD

A deficiência de G6PD é uma condição que afeta mais de 400 milhões de pessoas no mundo inteiro e sua prevalência varia nos países endêmicos da malária. A TQ e a PQ têm o potencial de causar efeitos colaterais nocivos em pessoas com níveis de atividade enzimática de G6PD abaixo do normal. Por isso, os testes para a deficiência de G6PD antes do uso de PQ para a cura radical da malária *P. vivax* são recomendados pela OMS[4]. Atualmente, testes de G6PD confiáveis, quantitativos e para uso no ponto de atendimento não estão disponíveis na maioria das unidades de saúde dos países em que a malária é endêmica. Para apoiar o acesso a esse diagnóstico, a PATH fez uma parceria com a SD Biosensor para o desenvolvimento de um novo teste semiquantitativo de G6PD para ser utilizado no ponto de atendimento. O dispositivo facilita a identificação de pacientes com baixos níveis de atividade enzimática de G6PD, informando os profissionais de saúde sobre as opções de tratamento de acordo com os resultados de deficiência de G6PD. Todos os pacientes devem fazer acompanhamento sistemático no dia seguinte ao tratamento com TQ ou após a última dose de PQ para detectar quaisquer reações adversas ao medicamento.

Crédito da foto: Daniel San Martin

O desenvolvimento de um novo teste de diagnóstico G6PD levou em conta as condições típicas das áreas endêmicas de malária, tais como regiões rurais e remotas de países tropicais, com altas temperaturas e muita umidade. O Teste STANDARD™ G6PD desenvolvido pela PATH e pela SD Biosensor funciona em uma ampla faixa de temperaturas, é carregado por bateria, portátil e gera resultados de diagnóstico em 2 minutos.

O Teste STANDARD™ G6PD recebeu aprovação regulatória tanto da Anvisa no Brasil quanto da INVIMA da Colômbia e a DIGEMID do Peru. O dispositivo também recebeu autorização de comercialização da TGA australiana e foi submetido à pré-qualificação da OMS.

TOMADA DE DECISÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS

As evidências clínicas da Fase 3 da TQ já dão base para o perfil de risco/benefício da TQ para o manejo da infecção por *P. vivax*. Em conjunto com os Programas Nacionais de Controle da Malária, e após a autorização de comercialização de ambos os produtos pela autoridade reguladora nacional, a PAVE avaliará a viabilidade operacional da introdução da TQ e do Teste STANDARD™ G6PD nas condições do mundo real e determinará a capacidade do sistema de saúde de implementar essas ferramentas.

Ao fornecer essas evidências aos tomadores de decisão, os países poderão considerar mudanças políticas focadas em otimizar o tratamento para *P. vivax*, com focos mais apropriados para seus contextos locais.

DIÁLOGO CONTÍNUO

Desde 2016, os parceiros da PAVE têm trabalhado com os Programas Nacionais de Controle da Malária do Brasil, Colômbia e Peru, e com organizações regionais e globais comprometidas com a eliminação da malária, incluindo o Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID) e sob orientação normativa da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Por meio desse diálogo contínuo, a PAVE pode engajar melhor na compreensão de programas e prioridades nacionais e regionais de prevenção, controle e tratamento da malária e apoiar os esforços dos países em suas estratégias para a eliminação do *P. vivax.*

ESTUDOS DISPONÍVEIS E EM CURSO NA REGIÃO

Segurança e eficácia

- **Estudos de fase III para tafenoquina em dose única: DETECTIVE (Estudo de eficácia no Brasil, Peru, Etiópia, Tailândia, Filipinas e Camboja):** realizado entre 2014 - 2016
- **GATHER (Estudo de segurança no Brasil, Colômbia, Peru, Tailândia e Vietnã):** realizado entre 2015 - 2016
- **Dose pediátrica de tafenoquina:** realizado entre 2017 e 2020

Viabilidade operacional

- **Viabilidade (Peru):** fase de desenvolvimento do protocolo
- **Viabilidade (Brasil):** iniciado no terceiro trimestre de 2021; resultados preliminares esperados para Q1-Q2 de 2022
- **SafePrim (Brasil):** publicado em maio de 2021

Validação clínica do teste SDB

- **Avaliação clínica do Teste STANDARD™ G6PD (Brasil e EUA):** publicado em agosto de 2021

Economia da Saúde

- **Custo-Efetividade (Brasil):** iniciado em 2019; resultados esperados para início de 2022
- **Análise de Impacto Orçamentário (Brasil):** iniciado em 2021; resultados esperados para início de 2022
- **Custo-Efetividade e Análise de Impacto Orçamentário (Colômbia):** iniciado em 2021; resultados esperados para início de 2022

Epidemiologia

- **Modelagem – impacto na saúde pública (Brasil):** publicado em Abril de 2021

A PAVE agradece a todos os doadores por seu apoio contínuo.
O desenvolvimento da primaquina pediátrica e os estudos de viabilidade planejados para o Peru são apoiados com financiamento da Unitaid

Unitaid Innovation in Global Health · MMV Medicines for Malaria Venture · PATH

Encontrar mais recursos e noíicias sobre a malária recorrente em *P. vivax* information hub.