
Orientações de Acesso a Terapêuticas Experimentais para doença por vírus Ébola (REVISÃO 2014-10-30)

Documento elaborado por:

- Luís Meirinhos Soares
 - Marta Marcelino
 - Dinah Duarte
 - Margarida Oliveira
-

Sumário Executivo

- O tratamento recomendado pela DGS é de suporte ⁽⁵⁾, dependendo do quadro clínico do doente, não existindo atualmente medicamentos autorizados para a indicação doença por vírus Ébola.
- Existem potenciais terapêuticas, sem experiência em seres humanos que permita determinar a sua eficácia e a sua toxicidade, e com disponibilidade extremamente limitada a nível mundial.
- Experimentalmente tem sido ainda utilizado o sangue total ou plasma de convalescente, para transfusão.
- Este documento pretende estabelecer as normas que devem ser seguidas para acesso às potenciais terapêuticas experimentais.

Medicamentos potencialmente utilizáveis na doença por vírus Ébola e vacinas

1 – Iniciativas a nível Europeu

A 23 de setembro de 2014, foi solicitado pelo Diretor executivo da Agência Europeia do Medicamento (EMA) ao Comité dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP) opinião científica ⁽²⁾ sobre a qualidade, segurança e eficácia dos atuais tratamentos experimentais e medicamentos em desenvolvimento para o surto de Ébola (excluindo vacinas). O CHMP deverá se pronunciar em Novembro de 2014 tendo por base a documentação fornecida pelas empresas que desenvolveram estes medicamentos.

Empresas e tratamentos identificados que submeteram a informação disponível a EMA:

- Biocryst (EUA) => Desenvolvimento de “BCX 4430”
- Fab'entech (FR) => Desenvolvimento de “Hyperimmune horse sera”
- MAPP Biologicals (EUA) => Desenvolvimento de “ZMAPP”
- Sarepta (EUA) => Desenvolvimento de “Sarepta AVI-7537”
- Toyama Chemicals, Fujifilm Group, (Japão) + MediVector Inc (EUA) => Desenvolvimento conjunto de “Favipiravir”
- Tekmira (Canada) => Desenvolvimento de “TKM-Ebola”
- Chimerix (EUA) => Desenvolvimento de brincidofovir

A 21 de outubro de 2014, a EMA publicou nota informativa para encorajar potenciais submissões de designação órfã para medicamentos em desenvolvimento para o Ébola, como forma de criar incentivos para estimular o desenvolvimento de tratamentos ⁽⁶⁾.

A 22 de outubro de 2014, a EMA publicou nota imprensa para informar que colocou em prática um sistema para garantir os melhores pareceres científicos possíveis para as empresas que estão atualmente a desenvolver possíveis vacinas e / ou tratamentos para combater a doença por vírus Ébola, estando assim pronta para iniciar a avaliação destes tratamentos ⁽⁸⁾.

2 – Iniciativas a nível Mundial

As terapias e vacinas disponíveis encontram-se em fases iniciais de investigação não tendo sido avaliadas a segurança e eficácia em humanos para o tratamento e prevenção da doença por vírus Ébola ⁽¹⁾. Não existe ainda evidência robusta baseada em ensaios clínicos, existindo a possibilidade de reações adversas que comprometam a segurança da utilização em humanos. No entanto, à data, e tendo em conta a evolução do surto por vírus Ébola, a OMS considera que os possíveis benefícios superem os riscos para o indivíduo e comunidades afetadas ⁽³⁾. No entanto, as quantidades disponíveis dos medicamentos potencialmente utilizáveis na doença por vírus Ébola são extremamente limitadas.

No documento publicado pela OMS, *Potential Ebola therapies and vaccines* ⁽¹⁾, de 3 de setembro de 2014, são identificados os medicamentos e vacinas em desenvolvimento bem como a disponibilidade dos mesmos à data:

Medicamentos potencialmente utilizáveis na doença por vírus Ébola	Empresa	Mecanismo de Ação	Fase de desenvolvimento	Disponibilidade 29.10.2014
ZMAPP Adm Via Intravenosa	Mapp Biopharmaceutical Inc (EUA)	Combinação de 3 Anticorpos monoclonais	Não foram realizados estudos de segurança em humanos. Foi apenas administrado a um pequeno nº de doentes com vírus Ébola e não foram reportados problemas de segurança, no entanto a eficácia clínica continua por comprovar. Elevado efeito terapêutico em animais (primatas).	Não disponível
Favipiravir, Comprimidos (Adm Via Oral)	Toyama Chemical/ Fujifilm Group, (Japão) / MediVector Inc (EUA)	Imunomodulador e antiviral	Não foram realizados estudos em humanos para tratamento de doença causada por vírus Ébola. Demonstrou eficácia contra o vírus Ébola em estudos realizados em ratinhos. Estão a decorrer estudos em animais utilizando diferentes regimes posológicos. Este medicamento encontra-se aprovado no Japão para o tratamento da Influenza.	Possível solicitar a empresa* (Fonte: informação da empresa ao INFARMED)
TKM-Ebola	Tekmira (Canada)	Inibidor de RNA	Demonstrou eficácia em porquinhos-da Índia e macacos. Foi feito um estudo	Não disponível

Adm Via Intravenosa			de dose única em doentes saudáveis que desenvolveram efeitos adversos (cefaleias, tonturas, aperto no peito, taquicardia), com doses elevadas. No entanto, doses mais baixas (doses projetadas para a utilização no tratamento da doença provocada pelo vírus Ébola) o medicamento foi melhor tolerado.	
BCX4430 Adm Via Intramuscular	Biocryst Pharmaceuticals, Inc. (EUA)	Imunomodulador e antiviral; inibidor da polimerase do RNA-dependente (RdRp)	Não estão disponíveis estudos ou dados de segurança em humanos, no entanto está planeado a realização destes estudos. Foram efetuados estudos em animais que demonstraram benefício em ratinhos e porquinhos-da-Índia. Estão a decorrer estudos em animais (primatas).	Não disponível
Hyperimmune horse sera Adm Via Intravenosa ou Intramuscular	Fab'entech (FR)	Imunoglobulina	Os anticorpos que podem neutralizar as diferentes estirpes do vírus Ébola mostraram uma ação protetora em macacos quando o tratamento começa 48 horas após exposição ao vírus. Demonstrou eficácia em animais (<i>primatas</i>), experiência alargada com outras globulinas hiperimunes. Na generalidade demonstrou ser seguro.	Não disponível (Fonte: informação da empresa ao INFARMED)
Sarepta AVI-7537 Adm Via Intravenosa	Sarepta (EUA)	Inibidor de RNA	Em estudo com macacos, foi observada uma taxa de sobrevivência de 60-80% administrada à data da infeção. A tolerância em humanos foi demonstrada em estudos numa fase inicial.	Não disponível
Interferões	Várias empresas	Imunomodulador	Estes medicamentos induzem um estado antiviral em células expostas e regulam o sistema imunitário. No entanto, num estudo realizado com macacos, foi observado um aumento do tempo de vida sem aumento da taxa de sobrevivência. Deve ser administrado por clínicos experientes.	Existem vários medicamentos autorizados contendo interferão. Existem vários tipos de interferão; Deve ser efetuada uma análise cuidada e ponderada sobre qual o interferão a ser administrado, quando e em que regime posológico.

A 06.10.2014, a FDA autorizou a investigação urgente, NID, *Investigational New Drug*, do medicamento brincidofovir. A documentação foi apresentada ao CHMP para opinião científica por parte da Europa.

Medicamento potencialmente utilizável na doença por vírus Ébola	Empresa	Mecanismo de Ação	Fase de desenvolvimento	Disponibilidade 27.10.2014
Brincidofovir	Chimerix	Antiviral, análogo nucleosido	Atualmente em programa de Fase 3 para citomegalovírus e adenovírus. Encontra-se em desenvolvimento para potencial utilização para a doença por vírus Ébola. A FDA autorizou a sua investigação urgente a 06.10.2014 nesta indicação.	Possível solicitar a empresa* (Fonte: informação da empresa ao INFARMED)

*após caso confirmado e mediante disponibilidade do produto à data de solicitação

3 – Vacinas

Ainda de acordo com a OMS ⁽¹⁾, encontram-se em desenvolvimento duas vacinas (vacina de adenovírus serótipo 3 de chimpanzé, ChAd3, e vacina do vírus da estomatite vesicular, rVSV). Estas vacinas encontram-se em fase I do desenvolvimento. Existem dados limitados sobre a eficácia e seguranças das vacinas em seres humanos. À data, estas vacinas não se encontram disponíveis fora do contexto de ensaio clínico.

Atuação do INFARMED, I.P.

1 – Contacto com Autoridade Nacional do Medicamento de Espanha (AEMPS)

A Autoridade Nacional de Espanha informou o INFARMED, I.P., a 13 de outubro de 2014, sobre as opções terapêuticas utilizadas no tratamento de casos confirmados de doença por vírus Ébola:

No primeiro caso confirmado de doença por vírus Ébola, foi autorizada a utilização e importação de três doses do medicamento potencialmente utilizável na doença por vírus Ébola, ZMapp, somente tendo sido administrada uma dose, em virtude do falecimento do doente. As duas doses remanescentes foram devolvidas à empresa.

Na doente mais recente com infeção nosocomial foi utilizado o sangue ou plasma recolhido de freiras espanholas convalescentes que contraíram a doença em África e sobreviveram.

Foi utilizado ainda nesta doente o Favipiravir, que segundo a Agência Espanhola do Medicamento (AEMPS), se encontra autorizado no Japão para a gripe.

A AEMPS continua a tentar obter informação sobre disponibilidade de outros medicamentos potencialmente utilizáveis na doença por vírus Ébola.

2 – Contacto com Empresas

O INFARMED, I.P. desde 13 de outubro de 2014, tem desenvolvido contatos com as empresas responsáveis pelo desenvolvimento dos medicamentos potencialmente utilizáveis na doença por vírus Ébola.

Foram identificados contactos permanentes para todas as empresas, incluindo aquelas em que o produto não se encontra atualmente disponível.

Atualmente o tratamento recomendado pela DGS é o de suporte ⁽⁵⁾, dependendo do quadro clínico do doente. Em alguns casos recentes têm sido também utilizadas terapêuticas experimentais. Neste contexto, o INFARMED em articulação com os Hospitais de Referência para o Ébola e com a DGS discutiu as opções terapêuticas disponíveis, o procedimento de acesso aos medicamentos e definição do papel dos diferentes interlocutores

Atuação do IPST. IP. ⁽⁹⁾,

A utilização de plasma de doentes curados de doença por vírus Ébola (dadores convalescentes), como fonte de anticorpos neutralizantes em doentes infetados agudos, é uma terapêutica recentemente utilizada, tendo a Organização Mundial de Saúde elaborado um guia sobre este tipo de dádivas dirigidas ao tratamento empírico dos doentes infetados por Ébola.

1. A respeito da utilização de plasma convalescente para transfusão, o IPST I.P. emitiu a Circular Informativa Nº. 006/CI-IPST, IP/14, de 28.10.2014 ⁽⁹⁾, e elaborou a Orientação/Recomendação “Obtenção, armazenamento e distribuição de Plasma convalescente de Vírus Ébola para utilização em transfusão”,
2. O IPST,IP acionará os seus contactos internacionais com os parceiros europeus que tenham este produto disponível. Foram desde já tomadas iniciativas junto da DG–SANCO no sentido de obter esclarecimentos sobre a disponibilidade deste produto a nível europeu, pretendendo-se a criação de um registo de “plasma de dadores convalescentes” ⁽⁹⁾.

Normas de acesso a terapêuticas potencialmente utilizáveis na doença por vírus Ébola

Após confirmação de caso de doença por vírus Ébola, caso a equipa clínica entenda ser clinicamente justificado o Hospital de Referência poderá solicitar o acesso a diferentes opções terapêuticas: plasma convalescente para transfusão, ou medicamentos potencialmente utilizáveis nesta doença.

Medicamentos:

1. Hospital de Referência, através do endereço de correio eletrónico ebola@infarmed.pt, submete um pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE) ao INFARMED para o medicamento considerado, dando conhecimento do pedido à DGS (dspdps@dgs.pt)
2. O pedido de AUE deve incluir os seguintes elementos:
 - Formulário do pedido de AUE,
 - Consentimento informado,
 - Parecer da Comissão de Ética,
 - Situação clínica do doente (preferencialmente redigida em língua inglesa),
 - Contacto permanente do responsável clínico.
 - Contacto permanente do responsável dos serviços farmacêuticos.
3. O Hospital de Referência deverá reportar ao INFARMED I.P. qualquer suspeita de reação adversa ao medicamento assim como a dose, posologia, duração do tratamento e resultados clínicos relevantes até 48 horas após a resolução do caso.
4. O INFARMED I.P. atuará de acordo com o procedimento interno estabelecido.
5. A administração de medicamentos potencialmente utilizados na doença por vírus Ébola é da responsabilidade do prescriptor.

Plasma Convalescente para Transfusão

1. O Hospital de Referência, através do endereço de correio eletrónico ebola@ipst.min-saude.pt ou telefone 210063063/4, contacta o IPST I.P., para aceder ao plasma convalescente para transfusão, dando conhecimento deste pedido à DGS (dspdps@dgs.pt). Este pedido deve ser acompanhado pelo consentimento informado do doente e parecer da Comissão de Ética
2. O Hospital de referência deverá reportar ao Sistema Português de Hemovigilância, na parte privada do site www.hemovigilancia.net, qualquer suspeita de reação adversa ao produto com a maior brevidade possível.
3. O IPST I:P. atuará de acordo com o procedimento interno estabelecido.

O INFARMED, I.P., irá atualizando este documento à medida que surjam novas informações sobre potenciais terapêuticas e vacinas para utilização em doença por vírus Ébola.

Documentos relevantes consultados:

1- BACKGROUND DOCUMENT POTENTIAL EBOLA THERAPIES AND VACCINES. OMS, 3 de setembro de 2014, disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2014/ebola-interventions/en/>

2 - Ebola outbreak: EMA to review experimental medicines to support treatment decisions, 26 setembro de 2014, disponível em:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/09/news_detail_002176.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

3 - *Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola viral disease*. Report of an advisory panel to WHO, WHO/HIS/KER/GHE/14.1, disponível em:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130997/1/WHO_HIS_KER_GHE_14.1_eng.pdf?ua=1&ua=1

4 - Use of Convalescent Whole Blood or Plasma Collected from Patients Recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks, 1 de setembro de 2014, disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135591/1/WHO_HIS_SDS_2014.8_eng.pdf?ua=1

5 - Orientação 012/2014 de 8 agosto - Doença por vírus Ebola. Procedimentos a adotar pelos Serviços de Saúde, disponível em: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0122014-de-08082014-pdf.aspx>

6 – Nota informativa EMA “*Speeding up development of Ebola treatments and vaccines*”, disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002190.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

7 - Mupapa K, *et al. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients*. International Scientific and Technical Committee. J Infect Dis 179 Suppl 1:S18-23, 1999.

8 - Nota informativa “EMA ready to start assessment of Ebola vaccines and treatments as soon as data are made available”, disponível em:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002192.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

9 - Circular Informativa Nº. 006/CI-IPST, IP/14, de 28.10.2014