

Opinia Rady Konsultacyjnej AOTM w sprawie efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tamiflu (oseltamivir) we wskazaniu: profilaktyka i leczenie grypy.

Na posiedzeniu w dniu 23 maja 2011 r. Rada Konsultacyjna opiniowała efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Tamiflu (oseltamivir) we wskazaniu: profilaktyka i leczenie grypy. Oceny dokonano na podstawie opracowania przygotowanego przez Wydział Oceny Technologii Medycznych: „Tamiflu® (oseltamivir) w profilaktyce i leczeniu grypy. Ocena raportu w sprawie oceny leku. Raport Nr: AOTM-OT-0226”, przygotowanego na zlecenie Ministra Zdrowia (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-91/GB/09, z dnia 21 października 2009 roku) w trybie art. 31 n pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Rada przyjęła uchwałę o treści:

Odnosząc się do zlecenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (z dnia 12.05.2011r.), wydanego na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych, Rada Konsultacyjna stwierdza, że produkt leczniczy Tamiflu (oseltamivir) wykazuje umiarkowaną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania w profilaktyce i leczeniu grypy. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że lek ten nie powinien być stosowany szeroko z uwagi na duże prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności wirusa. Podstawową i najskuteczniejszą technologią pozwalającą na uniknięcie zachorowania i powikłań są sezonowe szczepienia.

(Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 78/10/2011 z dnia 23 maja 2011 roku).

Rada podkreśla, że ze względu na mechanizm działania, skuteczność leczenia inhibitorami neuraminidazy uzależniona jest od szybkiej diagnostyki wirusologicznej. Proces diagnostyczny, potwierdzający rozpoznanie grypy, musi być zakończony przed upływem 48 godzin i w tym okresie musi zostać podana pierwsza dawka leku.

Materiały przedstawione Radzie podczas posiedzenia obejmowały wyniki krytycznej weryfikacji analiz przesłanych przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Relenza (zanamivir) oraz dodatkowe dowody naukowe, zidentyfikowane w Agencji. Agencja nie otrzymała analiz od podmiotu odpowiedzialnego właściwego dla produktu leczniczego Tamiflu (oseltamivir).

Ocenę efektywności klinicznej oseltamiviru stosowanego w profilaktyce grypy sezonowej przeprowadzono porównując: oseltamivir vs placebo (4 badania RCT – porównanie *head-to-head*), porównując pośrednio oseltamivir vs zanamivir (4 badania RCT), zaś w **terapii grypy sezonowej przeprowadzono porównanie bezpośrednie oseltamivir vs zanamivir (2 badania nierandomizowane). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad (włączone do analizy badania oceniono na 3-5 pkt.), a ocenę jakości dowodów naukowych dla poszczególnych punktów końcowych przeprowadzono wg GRADE (jakość dowodów naukowych średnia-wysoka).**

Z przedstawionego przeglądu systematycznego badań pierwotnych wynikało, że:

- Oseltamivir stosowany w ogólnej profilaktyce grypy sezonowej w porównaniu z placebo przyczyniał się do istotnej statystycznie (IS) względnej redukcji ryzyka wystąpienia objawów grypy we wszystkich ocenianych subpopulacjach (osoby z domów opieki, osoby zdrowe) oraz IS względnej redukcji ryzyka wystąpienia objawowej i bezobjawowej grypy, wystąpienia objawowej i bezobjawowej infekcji oraz częstości występowania objawowej grypy (metaanaliza 2 badań) w populacji osób zdrowych. Jedynie w ocenie punktu końcowego wystąpienie choroby grypopodobnej stwierdzono IS wzrost ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej oseltamivirem.
- Oseltamivir stosowany w profilaktyce poekspozycyjnej grypy sezonowej w porównaniu z placebo przyczyniał się do znamiennej względnej redukcji ryzyka wystąpienia objawowej grypy potwierdzonej laboratoryjnie oraz wystąpienia objawowej lub bezobjawowej grypy potwierdzonej laboratoryjnie we wszystkich analizowanych subpopulacjach (gospodarstwa

z osobą wskaźnikową chorującą i/lub niechorującą; gosp. z os. wskaźnikową niechorującą na grypę; gosp. z os. wskaźnikową chorą na grypę).

- Przeprowadzone przez Autorów analizy porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy zanamivirem (10mg/doba) i oseltamivirem (75 mg/doba i 150 mg/doba) w obrębie wszystkich ocenianych punktów końcowych.
- Zanamivir stosowany w leczeniu grypy sezonowej w porównaniu z oseltamivirem przyczyniał się do znamiennego skrócenia czasu trwania gorączki (na korzyść zanamiviru). Różnica pomiędzy średnimi wynosiła w przypadku grypy typu A i B odpowiednio -3,7 oraz - 16,9 [h].
- Dla ocenianych punktów końcowych utrzymywanie się gorączki po 24h oraz po 48h od podania leku (metaanaliza 2 badań) w odniesieniu do porównania oseltamiviru i zanamiviru następuje istotnie statystyczny, względny wzrost ryzyka wystąpienia obu analizowanych punktów końcowych w grupie oseltamiviru (dot. grypy typu B).
- Dodatkowe źródło: stosowanie terapii łączonej oseltamivir + zanamivir (OZ) jest mniej skuteczne od monoterapii oseltamivirem, dla porównania z zanamivirem nie wykazano IS wyższej skuteczności terapii OZ.

Z badań wtórnych przeprowadzonych opublikowanych przez *Cochrane Collaboration* wynika, że:

- Oseltamivir i zanamivir w porównaniu z placebo nie są skuteczne w profilaktyce chorób grypopodobnych oraz bezobjawowej grypy. Oseltamivir w dawkach 75 bądź 150 mg/doba oraz zanamivir 10 mg/doba są natomiast skuteczne w zapobieganiu objawowej grypie, obie interwencje wykazują taką samą skuteczność w odniesieniu do leczenia grypy objawowej. Ze względu na niską efektywność i prawdopodobieństwo wystąpienia oporności inhibitory neuraminidazy (NIs) nie powinny być rutynowo stosowane w sezonowej grypie. W przypadku potwierdzonych, poważnych epidemii i pandemii grypy NIs można stosować w celu zapobiegania poważnym powikłaniom.
- NIs skutecznie skracają czas trwania choroby u zdrowych dzieci z potwierdzoną laboratoryjnie grypą oraz czas potrzebny do powrotu do normalnego funkcjonowania u zdrowych dzieci z potwierdzoną laboratoryjnie grypą. Oseltamivir jest preferowany w leczeniu grypy u dzieci w wieku 1-12 lat ze względu na istotną statystycznie redukcję powikłań (w szczególności ostrego zapalenia ucha środkowego).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego większość zaobserwowanych **działań niepożądanych** związanych ze stosowaniem oseltamiviru występuje bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) tj.: zawroty głowy*, zmęczenie*, ból*, kaszel*, wodnisty wyciek z nosa*, astma (również ciężka)***, krwawienie z nosa**, zapalenie skóry**, wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, zapalenie oskrzeli*; ostre zapalenie oskrzeli*; infekcje górnych dróg oddechowych*, zapalenie płuc**, zapalenie zatok**, zapalenie oskrzeli**, zapalenie ucha środkowego**, ból głowy*, bezsenność*, zawroty głowy*, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych**, zapalenie spojówek**, zapalenie ucha**, zaburzenia błony bębenkowej**. [*występuje wyłącznie u dorosłych i młodzieży, **występuje wyłącznie u dzieci]

Ocenę bezpieczeństwa na podstawie systematycznego przeglądu badań pierwotnych Agencja podsumowuje następująco:

- Stosowanie oseltamiviru w profilaktyce grypy sezonowej w porównaniu z placebo przyczyniało się do IS względnego wzrostu ryzyka wystąpienia m.in. nudności i wymiotów, oraz IS redukcji ryzyka w odniesieniu do występowania bólu gardła.
- W analizie nie przedstawiono porównania pośredniego dla bezpieczeństwa stosowania oseltamiviru w porównaniu z zanamivirem w profilaktyce grypy sezonowej.

W opublikowanych badaniach wtórnych podaje się następujące wyniki dotyczące bezpieczeństwa oseltamiviru:

- Oseltamivir w dawce 150 mg/doba zapobiega powikłaniom ze strony dolnych dróg oddechowych, stosowanie oseltamiviru wiąże się z występowaniem nudności i wymiotów zaś zanamiviru z występowaniem biegunki.
- Profil bezpieczeństwa stosowania zanamiviru u dzieci był nie gorszy od placebo natomiast u dzieci leczonych oseltamivirem częściej występowały wymioty.

Podsumowując, przedstawione Radzie dowody naukowe wskazują, że stosowanie zarówno Tamiflu (oseltamivir), jak i Relenza (zanamivir) w profilaktyce poekspozycyjnej powoduje statystycznie

istotną redukcję ryzyka objawowej grypy, potwierdzonej laboratoryjnie. W terapii grypy na mniejszą skuteczność Tamiflu w skracaniu czasu trwania gorączki w grypie typu B, jak również w zmniejszaniu ryzyka utrzymywania się gorączki po 24 i 48 h. od podania leku, w porównaniu do leku Relenza, wskazują badania o obniżonej jakości (bez randomizacji). Wnioski z wybranych badań wtórnych wskazują, że obie interwencje lecznicze wykazują podobną skuteczność, zarówno w zapobieganiu objawowej grypie, jak i w odniesieniu do jej leczenia. Stosowanie Tamiflu wiąże się ze wzrostem ryzyka nudności i wymiotów, natomiast zastosowanie leku Relenza – z występowaniem biegunki oraz działań niepożądanych ze strony górnych dróg oddechowych (skurcz oskrzeli, w związku z podaniem wziewnym). Nie istnieją silne dowody skuteczności obu preparatów w zapobieganiu powikłaniom pogrypowym.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej