

## Opinii Rady Konsultacyjnej AOTM w sprawie efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Relenza (zanamivir) we wskazaniu: profilaktyka i leczenie grypy.

Na posiedzeniu w dniu 23 maja 2011 r. Rada Konsultacyjna opiniowała efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Relenza (zanamivir) we wskazaniu: profilaktyka i leczenie grypy. Oceny dokonano na podstawie opracowania przygotowanego przez Wydział Oceny Technologii Medycznych: „Relenza® (zanamivir) w profilaktyce i leczeniu grypy. Ocena raportu ws. oceny leku. Raport Nr: AOTM-OT-0227”, przygotowanego na zlecenie Ministra Zdrowia (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-91/GB/09 z dnia 21 października 2009 r.) 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 Relenza (zanamivir) 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 77/10/2011 z dnia 23 maja 2011 roku w sprawie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Relenza (zanamivir) w profilaktyce i leczeniu grypy).

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.

**Ocenę efektywności klinicznej** zanamiviru, stosowanego w profilaktyce grypy sezonowej przeprowadzono porównując: zanamivir vs placebo (6 badań RCT) oraz porównując pośrednio zanamivir vs oseltamivir (4 badania RCT). W terapii grypy sezonowej przeprowadzono porównania: zanamivir vs placebo (9 badań RCT) oraz zanamivir vs oseltamivir (2 badania bez randomizacji). Jakość badań pierwotnych oceniano na 3-5 pkt za pomocą skali Jadad a jakość dowodów jako średnio-wysoką w skali GRADE.

Z przedstawionego przeglądu systematycznego badań pierwotnych wynikało, że:

- Zanamivir stosowany w ogólnej profilaktyce grypy sezonowej, w porównaniu z placebo, przyczynia się do znamiennej statystycznie względnej redukcji ryzyka wystąpienia objawów grypy w ocenianych subpopulacjach (osoby z domów opieki, nieszczepione, z wysokim ryzykiem komplikacji pogrypowych, z chorobami układu oddechowego). Względna redukcja ryzyka w przedstawionych w opracowaniu badaniach wahała się od 59-95%, jednak wielkości bezwzględne przedstawione w postaci NNT były wysokie, tzn., że skuteczna prewencja objawów grypy u 1 pacjenta wymaga zastosowania interwencji u 26-169 pacjentów. W populacji osób zdrowych (metaanaliza 2 badań) względna redukcja ryzyka wyniosła 74%, przy konieczności stosowania interwencji u 54 pacjentów, w celu zapobiegnięcia wystąpienia objawów grypy u 1 pacjenta. Stosowanie zanamiviru (inhalacje) w ogólnej profilaktyce grypy sezonowej przyczyniało się do znamienego skrócenia czasu trwania objawów o 0,4 dnia.
- Zanamivir stosowany w profilaktyce poekspozycyjnej grypy sezonowej, w porównaniu z placebo, przyczyniał się do znamiennej względnej redukcji ryzyka wystąpienia objawów

grypy w populacji osób zdrowych mających uprzednio kontakt z osobą chorą. Względna redukcja ryzyka (metaanaliza 2 badań) wyniosła 81%, przy konieczności stosowania interwencji u 10 pacjentów w celu zapobiegnięcia wystąpienia objawów grypy u 1 pacjenta.

- 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. Różnica pomiędzy średnimi wynosiła w przypadku grypy typu A i B odpowiednio -3,7 oraz - 16,9 [h] (jedno badanie pierwotne). Względna redukcja ryzyka utrzymywania się gorączki po 24h od momentu podania leku (metaanaliza 2 badań) wyniosła 21% (dotyczy grypy typu B), odpowiednio dla punktu końcowego - utrzymywanie się gorączki po 48h od podania leku (metaanaliza 2 badań) - względna redukcja ryzyka wyniosła 48%. Jeśli choroba była wywołana obecnością wirusa typu A, zanamivir nie zmniejszał w sposób znamieny w porównaniu do oseltamiviru ryzyka utrzymania się gorączki po 24 i 48 godzinach od podania leku.

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

- Oseltamivir i zanamivir (inhibitory neuraminidazy, NIs), 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 także w odniesieniu do leczenia grypy objawowej. Ze względu na niską efektywność i duże prawdopodobieństwo wystąpienia oporności, NIs nie powinny być rutynowo stosowane w sezonowej grypie.
- NIs skutecznie skracają czas trwania choroby u zdrowych dzieci z potwierdzoną laboratoryjnie gripą (definiowany w badaniach klinicznych również jako „czas potrzebny do powrotu do normalnego funkcjonowania”). 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 **działań niepożądanych**, związanych ze stosowaniem zanamiviru występuje bardzo rzadko (<1/10 000) tj.: ostry skurcz oskrzeli i/lub ciężkie pogorszenie czynności oddechowej, reakcje typu alergicznego w tym obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła, skurcz oskrzeli, duszność, uczucie zaciskania w gardle, wysypka, pokrzywka. Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do <1/1000) występował ostry skurcz oskrzeli i/lub ciężkie pogorszenie czynności oddechowej u pacjentów z wcześniejszymi chorobami układu oddechowego.

**Ocenę bezpieczeństwa**, na podstawie systematycznego przeglądu badań pierwotnych, Rada podsumowuje następująco:

- Stosowanie zanamiviru w profilaktyce grypy sezonowej w porównaniu z placebo przyczyniało się do znacznej względnej redukcji ryzyka wystąpienia m.in. zaburzeń regulacji temperatury ciała i kaszlu. W przedstawionych przez autorów analizy badaniach częstość ciężkich działań niepożądanych częstość ciężkich działań niepożądanych w grupach leczonych zanamivirem była porównywalna do częstości w grupach kontrolnych, a różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne.
- Zanamivir stosowany w terapii grypy sezonowej (porównanie z placebo) przyczyniał się do względnej redukcji ryzyka wystąpienia zapalenia płuc oraz jakichkolwiek działań niepożądanych. W badaniach oceniających profil bezpieczeństwa stosowania zanamiviru w tym wskazaniu zarejestrowano 2 przypadki wystąpienia następujących poważnych działań niepożądanych po podaniu zanamiviru i 5 w grupie kontrolnej (w źródle brak bliższych informacji dotyczących wspomnianych przypadków). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną zanamivirem i grupą kontrolną, w której stosowano placebo, pod względem ryzyka wystąpienia któregośkolwiek z poważnych działań niepożądanych.

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

- Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zanamiviru w profilaktyce grypy u zdrowych dorosłych i młodzieży były ból głowy (41%), objawy nosowe (36%), dyskomfort związany z gardłem i migdałkami (30%) zaś w terapii grypy: biegunka

(3%), nudności (3%), zapalenie zatok (3%). Odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w poszczególnych grupach terapeutycznych były zbliżone.

- Podczas stosowania zanamiviru w profilaktyce grypy najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u chorych w grupie wysokiego ryzyka powikłań pogrypowych, z chorobami dróg oddechowych, były: kaszel (10%), objawy nosowe (10%) i POChP (10%).
- W terapii chorób grypopochodnych u chorych z grupy wysokiego ryzyka (ze względu na wiek lub choroby współistniejące) stosowanie zanamiviru, w różnych dawkach, związane było z następującymi działaniami niepożądanymi: astma (6%), zapalenie oskrzeli (4%), zapalenie zatok (4%) i biegunka (3%). W podgrupie pacjentów z chorobami dróg oddechowych najczęściej odnotowywano: astmę (7%), zapalenie zatok (4%), zapalenie oskrzeli (3%) i biegunkę (3%).
- W populacji starszych pacjentów, w grupie zwiększonego ryzyka powikłań, odnotowano niewielką liczbę zgonów, z których żaden nie został uznany za związany z podawaniem zanamiviru.
- W ocenie autorów przeglądu systematycznego *Cochrane Collaboration* profil bezpieczeństwa stosowania zanamiviru u dzieci nie jest gorszy od placebo.

Podsumowując, Zanamivir (Relenza) jest umiarkowanie skuteczny zarówno w profilaktyce jak i leczeniu grypy. Nie jest skuteczny w zakażeniach grypopodobnych. Nie zmniejsza odpowiedzi na szczepienia przeciwko grypie. Wydaje się, że profilaktyczne stosowanie leku przez 28 dni w czasie epidemii grypy jest dość drogie i może wywołać szybko oporność wirusa w środowisku, więc nie należy go zalecać. Stosowanie leku nie jest pozbawione działań niepożądanych, z których najczęstsze są bóle głowy, biegunka i, bardzo rzadko, alergia skórna oraz odczyny spastyczne oskrzeli. Oba leki mogą być stosowane głównie w leczeniu potwierdzonej grypy, do 48 godzin od wystąpienia objawów choroby (do 36 godzin u dzieci).

Z poważaniem

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