

**INFORME TÉCNICO N° 001 – 2017 DIGEMID-DFAU-UFURM/MINSA****I. DATOS DE LA SOLICITUD**

| | |
|-------------------------------------|---|
| Medicamento solicitado: | Oseltamivir |
| Indicación específica: | Tratamiento de Influenza |
| Institución que lo solicita: | Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública |
| Número de casos anuales: | 5000 pacientes |

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

| | |
|--|--|
| Denominación Común Internacional: | Oseltamivir |
| Formulación: | 75 mg cada 12 horas por 5 días, vía oral |
| Verificación de Registros Sanitarios¹: | 03 registros sanitarios |
| Alternativas en el PNUME²: | No alternativas |

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

| | |
|----------|---|
| P | Paciente infectado con Influenza con y sin comorbilidades, adultos, gestantes, niños. |
| I | Oseltamivir |
| C | Placebo, Tratamiento sintomático, No comparador. |
| O | Mortalidad. Complicaciones: Neumonía, otitis, bronquitis. Eventos adversos |

b. Keywords:

Oseltamivir; influenza; tratamiento; guías prácticas clínicas; treatment; guidelines; metanálisis; neuraminidase inhibitors; systematic review and meta-analysis; events advers.

c. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes , caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Setiembre 2015.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Setiembre 2015.

³ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 009; 12: 99-101.



Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional a través del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos de DIGEMID (CENADIM): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Veritrade, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta Mayo 2017

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed, sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

| Base de datos | Estrategia/Término de búsqueda | Resultado |
|----------------|--|---|
| Medline/Pubmed | ("Oseltamivir" AND "Influenza" AND "Mortality"): 6411 Filtros: Randomized Controlled Trial: Meta-Analysis: Systematic Reviews | 02 RS 04 MET 02 ECAs 02 Cohortes |

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Anualmente, se estima que entre el 5% y el 10% de los adultos y entre el 20% y el 30% de los niños con infección por Influenza. Se reportan un millón de muertes asociadas enfermedad que ocurre debido a la infección por el virus de la influenza. La gripe A y B son los virus circulantes y se cree que la influenza C causa una infección leve pero no contribuye a las epidemias estacionales.

En la mayoría de los adultos se presenta una gripe no complicada, enfermedad leve a moderada, auto-limitada con síntomas como fiebre alta, escalofríos, mialgias y malestar; la enfermedad severa se desarrolla en algunos pacientes, y puede incluir neumonía, miositis, miocarditis y enfermedades del sistema nervioso central.⁴

Influenza es un virus altamente contagioso, que entra en las células del tracto respiratorio del huésped y, si no es neutralizado por los anticuerpos, comienza su proliferación. Los síntomas sistémicos se manifiestan con fiebre, mialgia, dolor de cabeza, malestar general, rinitis, dolor de garganta y tos; se cree que es causada por la liberación de mediadores inflamatorios en

⁴Dynamed. Updated 2016 Sep 27 01:04:00 PM: CDC ACIP 2016-2017 recommendations on prevention and control of seasonal influenza with vaccines (MMWR Recomm Rep 2016 Aug 26).



respuesta a la actividad viral. El período de incubación es de 18 a 72 horas, pero el desprendimiento viral puede ocurrir hasta 24 horas antes de la presentación de los síntomas y continuar durante 05 a 10 días.⁵

Datos del Boletín Epidemiológico del Perú SE.41 dan a conocer la situación actual de la circulación del virus influenza en el Perú 2016. Desde el fin de la pandemia declarada por la OMS en 2010 y se mantiene una vigilancia epidemiológica del Influenza y otros virus respiratorios. Incluye además el comportamiento en estos últimos 5 años, de la forma de transmisión estacional, reportándose 45 defunciones asociadas a influenza, en las cuales se identificaron factores de riesgo como obesidad, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar. Se menciona que un paciente puede tener más de una comorbilidad⁶.

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO⁷

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, Inhibidores de la neuraminidasa.

Código ATC: J05AH02

Oseltamivir fosfato es un profármaco del metabolito activo (Oseltamivir carboxilato), que actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus influenza, que son glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión. La actividad de la neuraminidasa viral es importante para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas, y para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe in vitro las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato inhibe in vitro la infección y replicación del virus influenza y administrado oralmente inhibe la replicación y la patogenicidad del virus influenza A y B in vivo, en modelos animales de infección de gripe, con exposiciones a antivirales similares a las alcanzadas en humanos con 75 mg dos veces al día. La actividad antiviral de Oseltamivir frente al virus influenza A y B se demostró con los ensayos de provocación experimental en voluntarios sanos. Los valores de CI50 de Oseltamivir para la neuraminidasa en las cepas de virus influenza A aisladas clínicamente estaban comprendidos entre 0,1 nM a 1,3 nM, y en las de influenza B fue 2,6 nM. Se han observado en los estudios publicados valores superiores de CI50 para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

VI. TRATAMIENTO

UPTODATE⁸:

En la revisión del **UpToDate** se recomienda iniciar con prontitud la terapia antiviral con un inhibidor de la neuraminidasa, esta puede acortar la duración de los síntomas de la gripe en aproximadamente mediodía hasta los tres días; en la mayoría de los estudios, el beneficio ha sido mayor cuando se administró en las primeras 24 a 30 horas y en los pacientes con fiebre en el inicio de su presentación.

La mayoría de los ensayos de Oseltamivir en pacientes ambulatorios se han limitado a los pacientes que se presentaron dentro de las 48 horas de inicio de los síntomas. Lo definido ha

⁵ Erlikh,IV ; Abraham,S ; Kondamudi,VK .Management of Influenza Am Fam Physician. 2010; 82(9):1087-1095.

⁶ Medina, JL. Situación actual de la circulación del virus influenza en el Peru-2016. Centro Nacional de Epidemiológica, Prevención y Control de enfermedades. Boletín Epidemiológico del Peru.SE .41 pg. 881-882.

⁷ http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf

⁸ Shawn J Bird. Treatment of myasthenia gravis. UpToDate®. [Internet]. Actualizado Mayo 15, 2015. [Fecha de consulta: Octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/ate>.



sido que hay poco o ningún beneficio cuando el tratamiento se inicia dos días o más después de la aparición de la gripe no complicada. Sin embargo, una encuesta de pacientes se encontró que sólo el 13 % de los pacientes llamó a su médico dentro de las 48 horas de la aparición de síntomas similares a la influenza.

En un estudio de pacientes ambulatorios con mayor riesgo de complicaciones de influenza, sólo el 30 por ciento se presentó para atención dentro de las 48 horas de inicio de los síntomas y, entre los que lo hicieron, sólo el 15 por ciento se les prescribió un agente antiviral. La proporción fue mayor entre los pacientes que se presentaron temprano y que tenían gripe confirmada por laboratorio (43 por ciento).

Algunos estudios han sugerido que la terapia antiviral reduce la gravedad y la incidencia de las complicaciones de la gripe, la duración de la estancia en los hospitalizados por la gripe, incluyendo los adultos mayores y la influenza asociada a la mortalidad. Sin embargo, otros estudios de pacientes inmuno-competentes no han demostrado una reducción de las complicaciones de la gripe entre los pacientes que recibieron terapia antiviral. Estudios observacionales han encontrado una asociación entre el uso de Oseltamivir y la reducción de la mortalidad en pacientes con influenza. Ningún ensayo aleatorio ha evaluado la mortalidad porque todos los ensayos se han realizado en individuos sanos en los que la tasa de mortalidad por influenza es muy baja

BEST PRACTICE⁹:

La influenza ocurre en brotes principalmente de diciembre a marzo en el hemisferio norte y entre mayo y septiembre en el hemisferio sur. El diagnóstico generalmente se hace clínicamente durante un brote en la comunidad. Los pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones, incluyendo aquellas con antecedentes de cronicidad de enfermedad pulmonar, cardíaca, lactantes y niños pequeños, y adultos mayores, requieren atención especial. Las pruebas de detección de la influenza deben realizarse si influyen en la decisión de comenzar la terapia antiviral, encargar pruebas diagnósticas adicionales, instituir medidas de control de la infección, y para la vigilancia comunitaria de la influenza.

Los estudios en pacientes mayores han demostrado la presencia de un comienzo agudo y la tos para tener una predicción positiva de sólo 30% a 53% para la influenza en pacientes no hospitalizados y hospitalizados, respectivamente. Un estudio de personas mayores vacunadas con enfermedad pulmonar crónica informó que la tos no era predictiva de Infección por el virus de la gripe confirmada por laboratorio, aunque la fiebre o la fiebre y la mialgia tenían valor predictivo positivo del 41%. La neumonía bacteriana secundaria es una complicación importante de la influenza y contribuye a aproximadamente al 25% de todas las muertes asociadas con la influenza.

En comparación con los adultos jóvenes y sanos, las personas de 65 años o más, corren mayor riesgo de complicaciones grave y son más propensos a tener condiciones co-mórbidas que pueden ser exacerbados por la infección por influenza. Se estima que el 90% de las muertes relacionadas con la influenza estacional en los EE.UU se producen en personas de 65 años y más.

Los antivirales generalmente se reservan para pacientes con complicaciones de la infección y pacientes con alto riesgo de complicaciones. Los inhibidores de la neuraminidasa (Zanamivir, Oseltamivir) son activos contra la gripe A y B. Los inhibidores de la neuraminidasa tienen una eficacia moderada contra los síntomas de la influenza en otros adultos sanos, y han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de la gripe 2009 A / H1N1. Sin embargo, ha habido un amplio debate sobre el uso de Oseltamivir y si reduce las complicaciones en niños y

⁹ Best practice. Influenza infection. Javaid W, Miller RL, Sands M, I, Sutter AD.



adultos sanos. Se han realizado estudios observacionales que sugieren el tratamiento con Oseltamivir de los pacientes hospitalizados con influenza estacional pueden reducir la mortalidad. Los resultados de un metanálisis mostraron que el Oseltamivir reduce modestamente el tiempo hasta el alivio de los síntomas clínicos en adultos con influenza, pero aumentó la incidencia de náuseas y vómitos.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

CHILE (2014)¹⁰

La Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Manejo Clínico de casos de Influenza realizada en Chile, recomienda que debe iniciarse tratamiento antiviral evaluando la información clínica de cada caso, considerando la escasa evidencia de su efectividad y presencia de reacciones secundarias. Se recomienda el tratamiento antiviral a aquellos pacientes adultos que presenten alguna condición de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave, y cuyo cuadro clínico corresponda a una Enfermedad Tipo Influenza (ETI), caso sospechoso o confirmado de influenza. Recomienda así mismo que no se debe olvidar que la eficacia del antiviral se ha demostrado al iniciar su administración antes de 48 horas del inicio de los síntomas. El efecto ha demostrado ser mínimo si el tratamiento es más tardío. A su vez recomienda que todo adulto hospitalizado por IRA grave por influenza o ETI debe recibir tratamiento antiviral lo antes posible.

Documentos nacionales del Ministerio de Salud y EsSalud.

La Resolución Ministerial N° 503-2010, del 22 de Junio del 2010, que aprueba la Guía de Atención de Insuficiencia Respiratoria Aguda en Pacientes con Influenza, tiene como finalidad contribuir al control eficiente de la morbi-mortalidad en pacientes con Influenza que presentan formas graves de la enfermedad, caracterizadas fundamentalmente por insuficiencia Respiratoria Aguda. El numeral 6.2. referido a los requerimientos para la atención de pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria aguda por virus de Influenza incluye en el apartado de Medicamentos: Oseltamivir, 10 cápsulas de 75 mg, Antibióticos y Medicamentos para soporte crítico¹¹.

En julio de 2016, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud, emite el Informe Técnico N°81-SDEPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD¹² que justifica el uso de Oseltamivir en Insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con influenza.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA / EFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS / REVISIONES SISTEMÁTICAS

Qiu S (2015)¹³

Se revisaron un total de 12 estudios incluyendo 107,712 pacientes los cuales fueron elegibles para el análisis. Según la información, Oseltamivir redujo significativamente la duración de la fiebre (diferencia promedio DMP, - 20,48, IC del 95%, - 28,43, - 12,53) y síntomas similares a la influenza (DMP, - 19,39; IC del 95%: - 32,94, - 5,84). Las tasas de

¹⁰ Guía De Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Manejo Clínico De Casos De Influenza Abril 2014.

http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20CLINICA%20INFLUENZA%202014_imprimir.pdf

¹¹ Resolución Ministerial N° 503-2010, del 22 de Junio del 2010, que aprueba la Guía de Atención de Insuficiencia Respiratoria Aguda en Pacientes con Influenza. <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/RM503-2010-MINSA%20Influenza%20e%20IRA.pdf>

¹² Carta N° 981 – IETSI–EsSalud-2016, que incluye el Informe Técnico N°81-SDEPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD12

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/informes/informe_que_aprueba_Oseltamivir.pdf

¹³ Qiu S, Shen Y, Pan H, Wang J, Zhang Q. Effectiveness and safety of Oseltamivir for treating influenza: an updated meta-analysis of clinical trials. *Infectious Diseases, Infect Dis (Lond)*. 2015; 47(11):808-19

hospitalización (RR, 0,79; IC del 95%: 0,68; 0,90), el uso de antibióticos (RR, 0,56; IC del 95%: 0,42; 0,74); otitis media (RR, 0,78; IC 95%, 0,65, 0,93), y las complicaciones no específicas (RR, 0,58; IC del 95%, 0,35, 0,95) disminuyeron significativamente entre pacientes que tomaron Oseltamivir. No se observó diferencia significativa con respecto al riesgo de reacciones adversas.

Okoli GN (2014)¹⁴

Se analizaron 09 ensayos controlados aleatorios (ECA) y 08 estudios observacionales. Los inhibidores de neuraminidasa proporcionaron protección de 67 a 89% para los individuos después de la profilaxis. En el metanálisis para protección individual se mostró menor probabilidad de infección influenza A (H1N1) pdm09 (con laboratorio confirmado) o estacional tras el uso de Oseltamivir en comparación con placebo o no (08 estudios), Odds ratio (OR= 0,11; IC de 95%: 0,06 a 0,20) con un $p < 0,001$; $I^2=58,7\%$. Este resultado fue comparable al Odds ratio combinado para protección individual con Zanamivir (OR=0.23; IC del 95%: 0.16 a 0.35). No se encontraron estudios de inhibidores de neuraminidasa para prevenir la transmisión de la gripe por toda la población.

Heneghan CJ (2016)¹⁵

Entre los objetivos del estudio se consideró describir los posibles beneficios y perjuicios de las Neuraminidase (NI) en el tratamiento para la Influenza, se realizó una revisión de los informes de estudios clínicos (RSE) publicados y no publicados aleatorizados, controlados con placebo y determinar el efecto del tratamiento con Oseltamivir (Tamiflu®, Roche) en la Mortalidad, en pacientes con gripe AH1N1.

El Oseltamivir y el Zanamivir causan pequeñas reducciones en el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas de influenza en adultos. El uso de Oseltamivir aumenta el riesgo de náuseas, vómitos, eventos psiquiátricos en adultos y vómitos en niños. Oseltamivir no tiene efecto protector sobre la mortalidad entre los pacientes con gripe AH1N1. El equilibrio entre los beneficios y los daños debe ser considerado al tomar decisiones sobre su uso en la profilaxis o el tratamiento de la gripe.

Ebell, MH (2013)¹⁶

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de Oseltamivir en la duración de los síntomas, complicaciones y hospitalizaciones en adultos. Tres estudios publicados y ocho no publicados cumplieron con los criterios de inclusión. Para la intención de tratar (ITT), la reducción media en la duración de los síntomas fue de 20,7 horas [Intervalo de confianza del 95% (IC) 13,3 a 28,0 horas]. En dos grandes estudios no publicados en ancianos y en adultos con enfermedad crónica no se encontró una reducción significativa en la duración de los síntomas. No hubo diferencia en la probabilidad de hospitalización en la población (ITT 33/2633 pacientes Oseltamivir versus 20/1694 para placebo). La tasa de complicaciones en la infección por intención de tratar (ITTI) se redujo cuando se incluyó bronquitis aguda (-2,8%, IC del 95%: -0,6 a -4,9), pero no cuando fue excluido. El riesgo de neumonía se redujo en la población ITTI (-0,9%, 95% CI -0,1 a -1,7) pero no en la población ITT. Conclusiones: No hay evidencia de que Oseltamivir reduzca la

¹⁴ Okoli GN, Otete HE, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS (2014) Use of Neuraminidase Inhibitors for Rapid Containment of Influenza: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual and Household Transmission Studies. PLoS ONE 9(12): e113633. doi:10.1371/journal.pone.0113633

¹⁵ Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Mahtani KR, Nunan D, Howick J and Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. Health Technology Assessment 2016; 20(42): 1-274.

¹⁶ Ebell, MH, Call, M and Shinholser, J. Effectiveness of Oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. Family Practice 2013; 30:125-133.



probabilidad de hospitalización, neumonía o el resultado combinado de neumonía, otitis media y sinusitis en la población.

Michiels B (2013)¹⁷

La controversia surgida con respecto a la efectividad de los inhibidores de la neuraminidasa (NI), especialmente contra la influenza. Se realizó una búsqueda bibliográfica para evaluar críticamente la evidencia recopilada (OS) con respecto a los beneficios y desventajas de las NI (Oseltamivir, Zanamivir) en comparación con los placebos; en la profilaxis y el tratamiento de la gripe estacional en todas las edades de riesgo. Se realizó una Revisión Sistemática (RS) utilizando el Cochrane Base de Datos de Revisiones Sistemáticas, Base de Datos de Evaluación de Tecnologías de la Salud, Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectos, Medline (enero de 2006 a julio de 2012).

Las Revisiones Sistemáticas (RSS) se basaron en ensayos clínicos aleatorios y los resultados de la intención de tratar, la revisión AMSTAR y los indicadores de calidad del estudio (GRADE). Los RSS incluidos (N = 9) eran de alta calidad. La eficacia de las IN en la profilaxis varió de 64% (16-85) a 92% (37-99); La reducción absoluta del riesgo osciló entre 1,2% y 12,1% (GRADO moderado a bajo). Los beneficios clínicamente relevantes para el tratamiento de las NI fueron en adultos y niños que sufren de una enfermedad similar a la influenza (GRADE moderada a alto). Oseltamivir redujo el uso de antibióticos en adultos saludables de acuerdo a un RS, pero esto no fue confirmado por otras críticas (GRADE baja). No se dispone de pruebas sobre los beneficios del tratamiento de las NI en ancianos y en grupos de riesgo y sus efectos sobre la hospitalización y la mortalidad. En los ensayos con Oseltamivir, se produjeron náuseas, vómitos y diarrea con efectos secundarios significativos.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Fry AM (2014)¹⁸

En total, 1190 personas con una edad mediana de 5 años (IQR 2-9) fueron inscritos: 794 (67%) a menos de 48 h desde Inicio de los síntomas y 396 (33%) 48 h o más desde el inicio de los síntomas. Fueron 592 participantes los asignados a placebo y 598 a Oseltamivir. La duración media de los síntomas fue más corta en el grupo Oseltamivir (3 días, IQR 1-5) que en el placebo Grupo (4 días, 1-6; p = 0,001). Cuando se estratificó por el momento del inicio del tratamiento, en los participantes inscritos 48 horas o más desde la aparición de la enfermedad, la duración media de los síntomas fue similar en ambos grupos (Oseltamivir 3 días [IQR 2-5], placebo 3 días ; P = 0,04). La duración mediana de los síntomas se redujo en 1 día en el grupo al que se les administró Oseltamivir y se le administró antes de 48 h desde el inicio de los síntomas en comparación con el placebo, pero esta diferencia no fue significativa. En los participantes inscritos menos de 48 h desde el inicio de la enfermedad, el tratamiento con Oseltamivir redujo significativamente el aislamiento del virus en los días 2, 4 y 7. La emergencia de resistencia al Oseltamivir durante el tratamiento fue rara en general (<1%) y en Virus de influenza A H1N1 (3,9%).

¹⁷ Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S (2013) The Value of Neuraminidase Inhibitors for the Prevention and Treatment of Seasonal Influenza: A Systematic Review of Systematic Reviews. PLoS ONE 8(4): e60348. doi:10.1371/journal.pone.0060348

¹⁸ Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, Azim T, Bresee J, Luby S, Brooks WA. Efficacy of Oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2014; 14: 109–18

McLean HQ (2015)¹⁹

Se realizó un ensayo doble ciego y aleatorizado de 134 pacientes ambulatorios con influenza confirmada por la reacción en cadena de la polimerasa, para evaluar los efectos del Oseltamivir iniciado 48-119 horas después de la aparición de la enfermedad. El tratamiento con Oseltamivir no redujo la duración de la enfermedad, gravedad o duración de la detección de virus. Dentro del grupo de tratamiento tardío, los receptores de Oseltamivir y placebo fueron similares con respecto a la edad, sexo, duración de la enfermedad y la puntuación de gravedad de los síntomas en la asignación al azar. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a la resolución de los síntomas, la duración de la detección de virus, y gravedad de la enfermedad. El estudio presenta limitaciones en su tamaño muestral.

c. COHORTES

Hiba V (2011)²⁰

Cuatrocientos cuarenta y nueve pacientes hospitalizados tratados con Oseltamivir fueron incluidos, 189 (42,1%) de los cuales fueron tratados tempranamente. Las complicaciones de la influenza se produjeron significativamente más frecuentemente entre los pacientes tratados tardíamente con Oseltamivir [150/260 (57,7%) versus 67/189 (35,4%), P, 0,001].

El Oseltamivir dado en forma tardía permaneció significativamente asociado con complicaciones en el análisis ajustado (OR 2,37, IC del 95%: 1,52-3,70). Otros factores de riesgo independientes fueron la disnea, gravedad de la enfermedad en el ingreso, sodio más bajo y tratamiento en un hospital. La iniciación del Oseltamivir 48 horas después de la admisión daba una tasa mayor de complicaciones documentadas después de la admisión (OR 4,09, IC del 95%: 1,55-10,80). Complicaciones severas (con exclusión de la hipoxia y la neumonía no complicada) se presentó en mayor frecuencia con Oseltamivir tardío OR 3.28, 95% IC 1.56-6.89).

Hsu J (2012)²¹

Se analizaron 74 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión; se obtiene que el Oseltamivir oral puede reducir la mortalidad (odds ratio, 0,23 [IC del 95%, 0,13 a 0,43]), la hospitalización (odds ratio, 0,75 [IC, 0,66 a 0,89]) y la duración de los síntomas (33 horas [IC, 21 a 45 horas]). El tratamiento previo con Oseltamivir se asoció generalmente con mejores resultados. La comparación directa entre Oseltamivir oral y Zanamivir inhalado sugiere que no hay diferencias en los resultados.

¹⁹ McLean HQ, Belongia EA, Kieke BE et al. Impact of Late Oseltamivir Treatment on Influenza Symptoms in the Outpatient Setting: Results of a Randomized Trial. *Open Forum Infectious Diseases*. 2015 Sep; 2(3): ofv100.

²⁰ Hiba V, Chowdhury M, Levi-Vinograd I, Rubinovitch B, Leibovici L and Paul M. Benefit of early treatment with Oseltamivir in hospitalized patients with documented 2009 influenza A (H1N1): retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1150–1155.

²¹ Hsu J; Santesso, N ; Mustafa, R; Brozek, J ; Chen ,YL; Hopkins, JP; Cheung, A; Hovhannisyann, G ; Ivanova, L; Flottorp, SA; Sæterdal, I; Wong, AD; Tian, J ; Uyeki, TM; Akl, EA; Alonso-Coello, P; Smaill, F and Schunemann, HJ. Antivirals for Treatment of Influenza. A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Intern Med*. 2012; 156:512-524.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

Toovey S(2012)²²

Entre el 16 de septiembre de 2007 y el 15 de mayo de 2010 se identificaron 1.805 casos de eventos adversos neuro psiquiátricos (NPAE) notificados espontáneamente en 1.330 pacientes que recibieron Oseltamivir: 767 (42.5%) de Japón, 296 (16.4%) de Estados Unidos y 742 (41.1%) de otros países. Los NPAE se presentaron con mayor frecuencia en niños (≤ 16 años) 1,072 (59,4%) y ocurrieron principalmente dentro de las 48 h del inicio del tratamiento (953 eventos, 52,8%). Casi la mitad de los eventos fueron de naturaleza grave (838, 46,4%). Las tres primeras categorías de eventos adversos entre ocho categorías, fueron comportamiento anormal (457 eventos, 25,3%), eventos psiquiátricos (370, 20,5%) y delirios / disturbios perceptivos (316 eventos, 17,5%). Se informaron 28 eventos relacionados con el suicidio.

Dobson (2015)²³

Se dio a conocer que Oseltamivir aumentó el riesgo de náuseas (RR 1 .60, IC 95% 0.29-1.99; $p < 0,0001$; 9.9% Oseltamivir vs 6.2% placebo, diferencia de riesgo 3.7%, IC del 95% 1.8-6.1) y vómitos (RR 2 43, IC 95% 1 83-3 23, $p < 0,0001$; 8.0% Oseltamivir versus 3,3% placebo, Diferencia de riesgo 4.7%, 95% CI 2.7-7.3). No se registró ningún efecto en trastornos neurológicos o psiquiátricos o eventos adversos graves.

VIGIACCES²⁴

Se muestra los eventos adversos reportados para Oseltamivir, siendo los eventos gastrointestinales y nerviosos los principales.

| Eventos adversos | N° evento | % |
|--|-----------|------|
| Gastrointestinal disorders | 4884 | 27,8 |
| Nervous system disorders | 2302 | 13,1 |
| General disorders and administration site conditions | 2047 | 11,7 |
| Psychiatric disorders | 1965 | 11,2 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1942 | 11,1 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 735 | 4,2 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 579 | 3,3 |
| Infections and infestations | 542 | 3,1 |
| Metabolism and nutrition disorders | 292 | 1,7 |
| Eye disorders | 291 | 1,7 |
| Cardiac disorders | 278 | 1,6 |
| Hepatobiliary disorders | 252 | 1,4 |
| Renal and urinary disorders | 223 | 1,3 |
| Pregnancy, puerperium and perinatal conditions | 198 | 1,1 |
| Blood and lymphatic system disorders | 180 | 1,0 |
| Immune system disorders | 180 | 1,0 |

²² Toovey S, Prinssen EP, Rayner CR, Thakrar BT, Dutkowski R, Koerner A, Chu T, Sirzen-Zelenskaya A, Britschgi M, Bansod S, Donner B. Post-marketing assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with Oseltamivir: an updated review. *Adv Ther.* 2012 Oct; 29(10):826-48.

²³ Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2015 May 2; 385 (9979):1729-37.

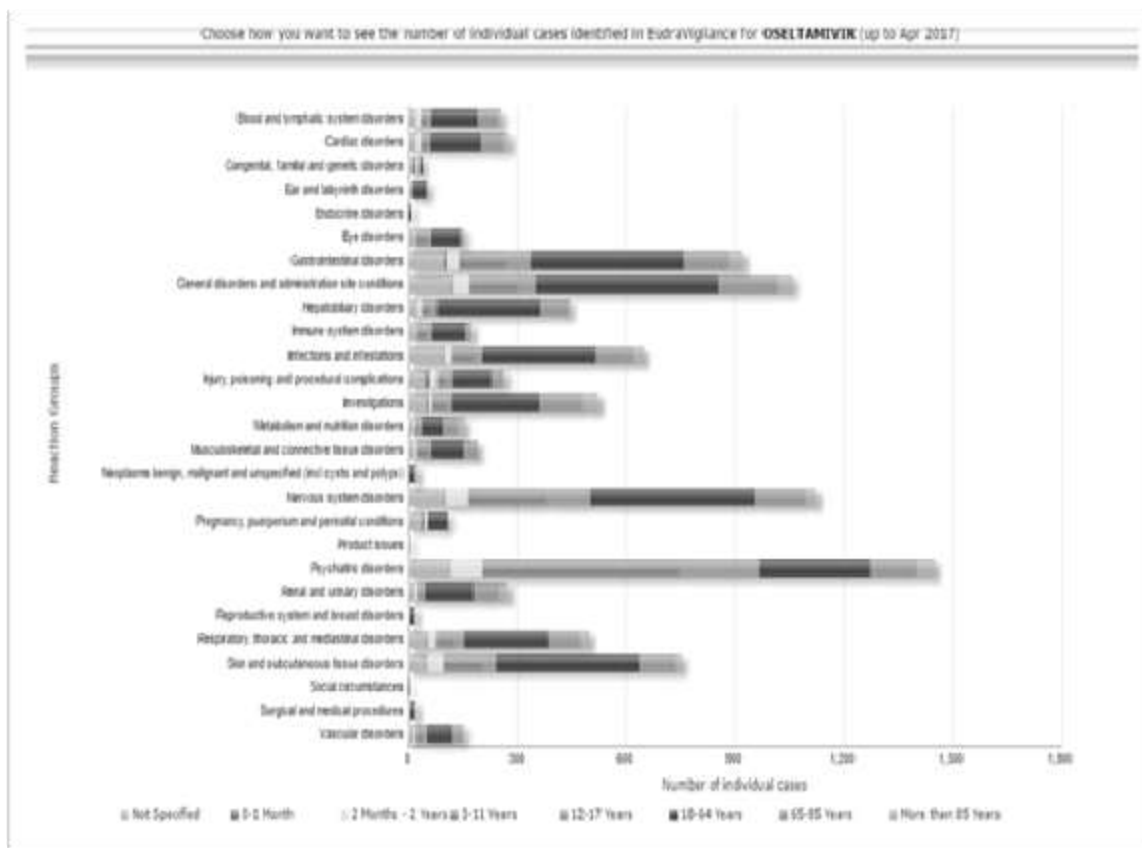
²⁴ WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: junio 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



| Eventos adversos | N° evento | % |
|---|-----------|-----|
| Vascular disorders | 160 | 0,9 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 137 | 0,8 |
| Ear and labyrinth disorders | 131 | 0,7 |
| Product issues | 74 | 0,4 |
| Reproductive system and breast disorders | 48 | 0,3 |
| Congenital, familial and genetic disorders | 36 | 0,2 |
| Social circumstances | 36 | 0,2 |
| Surgical and medical procedures | 33 | 0,2 |
| Endocrine disorders | 11 | 0,1 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 11 | 0,1 |

EUDROVIGILANCIA²⁵

Según el reporte de eventos adversos “Eudrovigilance” (último reporte Apr 2017), los eventos adversos que se presentan con mayor frecuencia en relación al producto farmacéutico Oseltamivir son los desórdenes psiquiátricos y desórdenes del sistema nervioso.



²⁵ Oseltamivir. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>

**IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTOS**

| Medicamento | Dosis por paciente | N° cápsulas por paciente | N° de pacientes (1) | Cantidad total Medicamento (en cápsulas) | Costo por Cápsula S/. (2) | Costo Total S/. |
|---------------------------|--|--------------------------|---------------------|--|---------------------------|-----------------|
| Oseltamivir 75 mg cápsula | 75 mg cada 12 horas por 5 días, vía oral | 10 cápsulas | 5,000 | 50,000 cápsulas | 10 | 500,000 |

(1) Casos presentados por la Dirección General de Intervenciones Sanitarias en Salud Pública – MINSA.

(2) Costo de adjudicación por unidad de cápsula (Cantidad adjudicada: 250,000 cápsulas) publicada por el Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos – CENARES. 24 junio 2016

Se debe tener en cuenta que los costos presentados solo consideran al medicamento Oseltamivir y no a los otros medicamentos que se podrían requerir por las complicaciones que presenten los pacientes, ni el costo de las reacciones adversas u otros.

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO**Indicaciones aprobadas FDA**

TAMIFLU (Oseltamivir)²⁶ es un inhibidor de Neuraminidasa (NAI) indicado para tratamiento de la Influenza:

- Tratamiento agudo, influenza no complicada tipo A y B en paciente mayores de 2 meses de edad y adultos quienes sean sintomáticos y no mayor de 48 horas de iniciado su síntomas.
- Profilaxis de influenza A y B en pacientes mayores de un año y adultos.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)²⁷

WHO Model List of Essential Medicines 20th List (March 2017). La Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, presenta una lista para cubrir las necesidades mínimas de medicamentos eficaces, seguros y rentables para condiciones prioritarias. Las condiciones de prioridad están en la base de la relevancia actual y futura estimada en la salud pública, y la posibilidad de tratamiento del producto. Según este documento, el numeral 6.4.3 Otros antivirales, incluye lo siguiente: Oseltamivir* Cápsula 30 mg; 45 mg; 75 mg (como fosfato). Polvo oral: 12 mg / mL (*Enfermedad potencialmente grave o complicada debido la infección por el virus de acuerdo con las directrices de tratamiento de la OMS).

XI. CONCLUSIONES

- Oseltamivir es un antivirales para uso sistémico, Inhibidor de la neuraminidasa, glucoproteína importante para la entrada del virus en la célula no infectada, liberación de las partículas virales recién formadas y para la diseminación del virus infeccioso.
- Los inhibidores de la neuraminidasa (Zanamivir, Oseltamivir) son activos contra la gripe A y B; y tienen una eficacia moderada contra los síntomas de la influenza en adultos sanos. Los antivirales generalmente se reservan para pacientes con complicaciones de la infección y pacientes con alto riesgo de complicaciones. Los pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones, incluyen aquellas con

²⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021087s068,021246s051bl.pdf

²⁷ <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>



antecedentes de cronicidad de enfermedad pulmonar, cardiaca, lactantes y niños pequeños, y adultos mayores.

- Según Metaanálisis / Revisiones Sistemáticas del 2015, Oseltamivir redujo significativamente la duración de la fiebre y síntomas similares a la influenza; así como las tasas de hospitalización, el uso de antibióticos y las complicaciones no específicas. Según revisiones del 2016, Oseltamivir causa pequeñas reducciones en el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas de influenza en adultos y no tiene efecto protector sobre la mortalidad entre los pacientes con gripe AH1N1. El equilibrio entre los beneficios y los daños debe ser considerado al tomar decisiones sobre su uso en la profilaxis o el tratamiento de la gripe.
- Se recomienda la administración de Oseltamivir entre las primeras 48 horas del inicio de la enfermedad. Un ensayo doble ciego y aleatorizado de 134 pacientes ambulatorios con influenza confirmada para evaluar los efectos del Oseltamivir iniciado 48-119 horas después de la aparición de la enfermedad puso en evidencia que el tratamiento con Oseltamivir no redujo la duración de la enfermedad, gravedad o duración de la detección de virus.
- El uso de Oseltamivir aumenta el riesgo de náuseas, vómitos y eventos psiquiátricos en adultos y niños. Según Toovey S(2012), los problemas neuropsiquiátricos se presentaron con mayor frecuencia en niños (≤ 16 años) y ocurrieron principalmente dentro de las 48 horas del inicio del tratamiento, informó de 28 casos relacionados con suicidio. Según la base de datos "Vigiaccés", los eventos adversos más reportados para Oseltamivir son los eventos gastrointestinales y nerviosos. Información de "Eudrovigilance" a abril 2017, da a conocer que los eventos adversos que se presentan con mayor frecuencia en relación al producto farmacéutico Oseltamivir fueron los desórdenes psiquiátricos y desórdenes del sistema nervioso.
- La Guía de Práctica Clínica de Chile (2014) para la Prevención, Diagnóstico y Manejo Clínico de casos de Influenza recomienda que debe iniciarse el tratamiento antiviral evaluando la información clínica de cada caso, considerando la escasa evidencia de su efectividad y la presencia de reacciones secundarias. Se recomienda el tratamiento antiviral a aquellos pacientes adultos que presenten alguna condición de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave y recomienda no olvidar que la eficacia del antiviral se ha demostrado al iniciar su administración antes de 48 horas del inicio de los síntomas. Recomienda así mismo, que todo adulto hospitalizado por IRA grave debido a influenza debe recibir tratamiento antiviral lo antes posible.
- En nuestro país, la Resolución Ministerial N° 503-2010 que aprueba la Guía de Atención de Insuficiencia Respiratoria Aguda en Pacientes con Influenza, incluye en el numeral 6.2. referido a los requerimientos para la atención de pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria aguda por virus de Influenza al medicamento Oseltamivir cápsulas de 75 mg, Antibióticos y Medicamentos para soporte crítico. En julio de 2016, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud justifica el uso de Oseltamivir en Insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con influenza.
- Oseltamivir cápsulas de 75 mg (como fosfato) se encuentra incluido en la Lista Modelo de la OMS – marzo 2017 con la indicación: Enfermedad potencialmente grave o complicada debido a la infección por el virus de acuerdo con las directrices de tratamiento de la OMS.
- En base al número de casos presentados por la Dirección General de Intervenciones Sanitarias en Salud Pública – MINSa y el costo por unidad de cápsula publicado por el



Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos – CENARES en junio 2016, la atención de 5,000 pacientes con el tratamiento de 1 cápsula de Oseltamivir cada 12 horas por 5 días, representa un costo total de S/. 500,000 soles. Este cálculo no incluye la necesidad de otros medicamentos que podrían requerir los pacientes por las complicaciones de la enfermedad, ni el costo de las reacciones adversas u otros.

- En base a la evidencia encontrada, se justifica la utilización de Oseltamivir cápsulas de 75 mg para pacientes infectados con influenza, debiendo la Dirección General de Intervenciones Sanitarias en Salud Pública – MINSa tener en consideración lo siguiente:
 - La utilización de Oseltamivir se debe ajustar a las Guías de Práctica Clínica aprobadas en el país y las recomendaciones de la OMS.
 - El inicio de tratamiento antiviral debe ser evaluado en base a la información clínica de cada paciente y teniendo en cuenta las poblaciones en riesgo.
 - La administración de Oseltamivir se debe realizar entre las primeras 48 horas del inicio de la enfermedad. Un inicio tardío de tratamiento no reduce la enfermedad, gravedad o duración de la detección del virus.
 - Las reacciones adversas presentadas con la utilización del medicamento Oseltamivir (principalmente gastrointestinales y neuropsiquiátricas), debiendo asumir medidas orientadas al control y la minimización de las mismas. Se deberá reportar mensualmente al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, las reacciones adversas presentadas por el uso de este medicamento.
 - Debido al importante gasto que representa el uso de este medicamento, se debe implementar medidas de seguimiento y adherencia de los tratamientos iniciados, a fin de garantizar el uso racional y seguro del medicamento, así como la prevención de la resistencia a los medicamentos antivirales.