

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Oseltamivir

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
4014882	Tamiflu	10 cápsulas doseadas a 75 mg	Roche Registration Limited
4014981		1 frasco de 100 ml contendo pó para suspensão oral doseado a 12 mg/ml	

Data de indeferimento: 26/12/2011

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim  Não

**Indicações Terapêuticas à data da avaliação:** Tratamento da gripe - Em doentes com idade igual ou superior a um ano, que apresentem sintomas típicos de gripe, durante um surto de vírus da gripe. Foi demonstrada a eficácia quando o tratamento é iniciado nos dois dias seguintes à primeira manifestação dos sintomas. Esta indicação é baseada em estudos clínicos de gripe adquirida naturalmente, em que a infecção predominante foi causada por vírus influenza A. Tamiflu é indicado para o tratamento de lactentes com idade inferior a 12 meses, durante um surto de pandemia de gripe. Prevenção da gripe - Prevenção após exposição, em indivíduos com idade igual ou superior a um ano, depois de um contacto com um caso de gripe diagnosticado clinicamente, durante um surto de vírus da gripe. A utilização correcta de Tamiflu na prevenção da gripe deve ser determinada, caso a caso, tendo em conta as circunstâncias e as necessidades de protecção da população. Em situações excepcionais (por exemplo, no caso das estirpes do vírus em circulação não coincidirem com as que constituem a vacina, ou no caso de uma situação pandémica) deve considerar-se a prevenção sazonal nos indivíduos com idade igual ou superior a um ano. Tamiflu é indicado para a prevenção da gripe após exposição em lactentes com idade inferior a 12 meses, durante um surto de pandemia de gripe. Tamiflu não é um substituto da vacinação contra a gripe. O uso de fármacos antivíricos para o tratamento e prevenção da gripe deve ser determinado com base nas recomendações oficiais. As decisões relativas à utilização de fármacos antivíricos para o tratamento e prevenção devem ter em consideração o que se conhece sobre as características dos vírus influenza em circulação e o impacto da doença em diferentes áreas geográficas e populações de doentes. Com base em dados limitados de farmacocinética e de segurança, Tamiflu pode ser utilizado em lactentes com idade inferior a 12 meses, para tratamento durante um surto de pandemia de gripe. O médico deve ter em consideração a patogenicidade da estirpe em circulação e o quadro subjacente do doente para assegurar que existe um benefício potencial para a criança.

**Classificação Farmacoterapêutica:** 1.3.2 Medicamentos anti-infecciosos - Antivíricos - Outros antivíricos

**Código ATC:** J05AH02 OSELTAMIVIR

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.gov.pt).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento oseltamivir demonstrou ter valor terapêutico acrescentado e vantagem económica, mas apenas na indicação de prevenção da gripe após exposição, e principalmente nos grupos de risco. Por isso, a comparticipação deste medicamento teria de ser condicionada à celebração de um acordo de limitação de encargos para o SNS entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM. Não

se tendo chegado a um consenso sobre os termos do acordo, o pedido de comparticipação foi indeferido.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<p><b>Propriedades farmacológicas</b></p>	<p>O fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco do metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). O metabolito activo é um inibidor selectivo das enzimas neuraminidase do vírus influenza, que são glicoproteínas que se encontram na superfície do virião. A actividade da neuraminidase viral é importante quer para a entrada do vírus nas células não infectadas quer para a libertação das partículas virais recentemente formadas em células infectadas e para a posterior disseminação de vírus infecciosos no organismo.</p> <p>O carboxilato de oseltamivir inibe as neuraminidasas dos vírus <i>Influenza</i> A e B, <i>in vitro</i>. O fosfato de oseltamivir inibe a infecção pelo vírus <i>Influenza</i> e a replicação <i>in vitro</i>. O oseltamivir, administrado por via oral, inibe a replicação dos vírus <i>Influenza</i> A e B e a sua patogenicidade <i>in vivo</i> em modelos animais da infecção pelo vírus <i>Influenza</i>, para exposições antivirais semelhantes às alcançadas no Homem com 75 mg, duas vezes por dia.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<p><b>Adequação das apresentações à posologia</b></p>	<p>Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de Dezembro.</p>
<p><b>Enquadramento legal</b></p>	<p>Alínea a) do n.º 2 do artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de Junho, uma vez que o pedido de comparticipação foi submetido antes da entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio.</p> <p>O medicamento vem preencher uma lacuna terapêutica uma vez que os tratamentos comparticipados são pouco eficazes no tratamento e profilaxia da gripe, causam resistência num número elevado de casos e têm numerosas reacções adversas.</p>
<p><b>Comparador seleccionado</b></p>	<p>Na indicação tratamento de infecção por vírus <i>Influenza</i> tipo A: amantadina</p> <p>Nas indicações tratamento de infecção por vírus <i>Influenza</i> tipo B e profilaxia após exposição: inexistência de terapêutica medicamentosa</p> <p>A amantadina tem indicação no tratamento de infecção por vírus <i>Influenza</i> do tipo A, mas não existem medicamentos comparticipados com indicação no tratamento de <i>Influenza</i> do tipo B.</p> <p>As vacinas da gripe estão comparticipadas para prevenção, mas não são</p>

	<p>consideradas comparadores porque têm um mecanismo (e um momento) de actuação diferente do oseltamivir.</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p><u>Prevenção da gripe após exposição</u> Não existem outros medicamentos autorizados na prevenção da gripe após exposição. Os estudos demonstram que oseltamivir previne em mais de 50% a incidência de casos de infecção por vírus <i>Influenza</i>, apesar de o período de profilaxia ser variável nos vários estudos, entre 7-10 dias a 6 semanas. É um medicamento útil em determinados grupos de risco, pois é bastante eficaz na prevenção da gripe em populações de elevado risco de contágio (ex.: lares de idosos) e, quando administrado precocemente a doentes já infectados, encurta em 1 ou 2 dias a duração da doença, assim como diminui as complicações da gripe. No entanto, esta diminuição da duração de tratamento tem pouca relevância clínica, além de que a maior parte dos doentes a quem seria prescrito oseltamivir teriam um resfriado comum e não uma gripe (ou então seria exigida confirmação laboratorial de infecção por vírus da gripe) e dificilmente iniciariam a terapêutica nos dois primeiros dias após o começo dos sintomas.</p> <p><u>Tratamento da gripe</u> No tratamento, quando administrado precocemente em doentes já infectados (75 mg duas vezes por dia) encurta em 1 a 2 dias a duração da doença, diminuindo também moderadamente as complicações e o consumo de antibióticos (para as complicações da gripe). Será útil em grupos de risco (por exemplo, crianças e idosos) mas não tanto em adultos sem outra doença.</p> <p>A dose de 150 mg, duas vezes por dia, não é superior à dose de 75 mg, duas vezes por dia, pelo que se aconselha apenas esta última posologia.</p> <p>As reacções adversas não são geralmente graves, sendo muito frequente e frequente as náuseas e os vómitos.</p> <p>Apesar de a distinção entre a profilaxia e o tratamento da gripe ser difícil, já que num ambiente de contágio os indivíduos eventualmente saudáveis poderiam fazer profilaxia estando já infectados, considera-se que para o tratamento da gripe não foi demonstrada relevância clínica. Na prevenção da gripe, para a qual não existe terapêutica, considera-se que oseltamivir vem preencher uma lacuna terapêutica, principalmente em grupos de risco.</p>

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<p>No cenário base foi considerada a utilização da dose diária de oseltamivir de 150 mg (tratamento da gripe) e 75 mg (profilaxia após exposição). Relativamente ao comparador amantadina foi considerada a DDD de 200 mg.</p> <p>Considerou-se um horizonte temporal de 10 dias (profilaxia após exposição) e 5</p>
-----------------------------	--

	<p>dias (tratamento da gripe).</p> <p>Os indicadores de efectividade utilizados foram os “dias de actividade normal ganhos” e “anos de vida ganhos ajustados pela qualidade” (AVAQ).</p> <p>Foram considerados os custos directos (custos com a aquisição do medicamento, custos com cuidados primários e exames), desagregados por infecção por vírus <i>Influenza</i> e complicações, assim como custos indirectos (perdas de produtividade).</p>
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-efectividade e custo-utilidade
<b>Vantagem económica</b>	<p>A efectividade do oseltamivir, face aos comparadores, depende da capacidade de diagnóstico de infeção por vírus <i>Influenza</i>, da probabilidade de serem tratados nas 48 horas após o aparecimento dos sintomas e da capacidade de profilaxia/tratamento da infeção por vírus <i>Influenza</i> do tipo B para o qual não existe tratamento alternativo. O estudo de avaliação económica não considerou os lactentes e crianças.</p> <p>Considerando um surto de gripe sazonal, as conclusões do estudo suportam a decisão de compartilhar o medicamento, apenas na indicação da prevenção da gripe após exposição, que é a situação que pressupõe maior gasto de recursos (nomeadamente porque todos os contactos têm de tomar oseltamivir). O medicamento poderá ser útil em grupos de risco, não se justificando actualmente o seu uso noutras circunstâncias.</p>

#### 4. OBSERVAÇÕES

O medicamento demonstrou ter valor terapêutico acrescentado apenas para parte das indicações terapêuticas, pelo que a comparticipação deste medicamento teria de ser condicionada através de um acordo de limitação de encargos para o SNS entre o Infarmed, I.P. e o representante do titular de AIM. O pedido de comparticipação foi indeferido por não se ter chegado a um consenso sobre os termos do acordo.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JAMA 2001; 285: 748 – 54
2. JAGS 2001; 49: 1025 – 31
3. N Engl J Med 1999; 341: 1336 – 43
4. Lancet 2000; 355: 1845-50
5. JAMA 2000; 283: 1016 – 24
6. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 127 – 33
7. RCM de Tamiflu
8. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower

- 
- respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med.* 2003 Jul 28;163(14):1667-72.
9. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Feb;20(2):127-33.
  10. Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, De Bock V, Van Couter A, Gibbens M, von Planta TA, Ward P. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Aug;49(8):1025-31.
  11. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, Kinnersley N, Mills RG, Ward P, Straus SE. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA.* 1999 Oct 6;282(13):1240-6.
  12. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowski R, Ward P, Carr J. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2004 Feb 1;189(3):440-9. Epub 2004 Jan 26.
  14. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson HC, Huson L, Ward P, Oxford JS, Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Feb 14;285(6):748-54.
  15. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills RG. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med.* 1999 Oct 28;341(18):1336-43.
  16. Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S, Fearon M, Li Y, McGeer A; Oseltamivir Compassionate Use Program Group. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Apr;50(4):608-16.
  17. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Mar;24(3):225-32
  18. Relatório do estudo de avaliação económica do Tamiflu (oseltamivir) 75mg no tratamento e profilaxia da gripe por vírus influenza do tipo A e do Tipo B. Roche Farmacêutica e Química, Lda. Março 2010 (não publicado até à data)