

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DECTOVA (ZANAMIVIR)

Tratamento da infeção pelo vírus influenza tipo A ou B complicada e potencialmente fatal em doentes adultos e pediátricos (com idade ≥ 6 meses) quando

- Se conhece ou suspeita que o vírus influenza do doente é resistente a medicamentos anti-gripe que não o zanamivir, e/ou*
- Outros medicamentos antivirais para o tratamento da gripe, incluindo zanamivir para inalação, não são adequados para o doente individual.*

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

19/05/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 26/05/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Zanamivir

Nome do medicamento: Dectova

Apresentação: *Embalagem com 1 frasco para injetáveis contendo 20 ml de solução para perfusão a 10 mg/ml, nº registo 5771472*

Titular da AIM: GlaxoSmithKline Trading Services, Ltd.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tratamento da infeção pelo vírus influenza tipo A ou B complicada e potencialmente fatal em doentes adultos e pediátricos (com idade ≥ 6 meses) quando

- Se conhece ou suspeita que o vírus influenza do doente é resistente a medicamentos anti-gripe que não o zanamivir, e/ou
- Outros medicamentos antivirais para o tratamento da gripe, incluindo zanamivir para inalação, não são adequados para o doente individual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Dectova (Zanamivir) foi sujeito a avaliação prévia no contexto terapêutico referido na seção “indicação terapêutica financiada”, tendo sido concluído que face ao comparador “zanamivir IV disponibilizado no contexto da Reserva Estratégica, instituída pela DGS em 2009/2010” o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

A avaliação económica deste processo foi realizada ao abrigo do n.º 5 do artigo 5º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual, tendo sido determinado o PVH s/IVA através de referenciação internacional

1. EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA

A gripe apresenta-se na maioria dos casos como uma infeção auto-limitada e pouco grave atingindo as vias aéreas com sintomas locais, incluindo congestão nasal, tosse seca e odinofagia, mas também sintomas sistémicos como febre, cefaleias, mialgias, mal-estar e cansaço. Ocasionalmente, os doentes com gripe desenvolvem complicações das quais se destaca a pneumonia. Esta pode também surgir como sobreinfeção bacteriana.

A doença grave pode surgir sobretudo em duas faixas etárias distintas. Efetivamente, os indivíduos na 3ª década de vida e os idosos podem ser particularmente afetados pela gripe, apresentando morbilidade e mortalidade mais elevadas. O risco de pneumonia nesta última faixa etária é maior em doentes com comorbilidades prévias tais como doença cardíaca ou pulmonar crónicas ou diabetes.

O excesso de hospitalização para doentes com doenças crónicas que adquirem infeção por vírus Influenza varia entre cerca de 20 e mais de 1000 por 100.000 indivíduos, com as taxas mais elevadas a ocorrerem nos que têm menos de 5 anos e mais de 64 anos.

É extremamente relevante o papel da gripe como fator precipitante de descompensação e agravamento de doença crónica. As taxas de hospitalização para eventos cardiopulmonares agudos e mortalidade são mais elevadas durante a época da gripe. A vacinação contra a gripe reduz a taxa de internamentos e mortalidade nestes doentes.

De acordo com a OMS a gripe sazonal causa 3 a 5 milhões de casos graves e 300 a 500 mil óbitos anualmente.

Em Portugal na época de 2018-2019 estimaram-se 3.331 (IC95% 3.115 a 3.552) óbitos atribuíveis à gripe e 397 óbitos (IC95% 315 a 489) atribuíveis às temperaturas extremas.

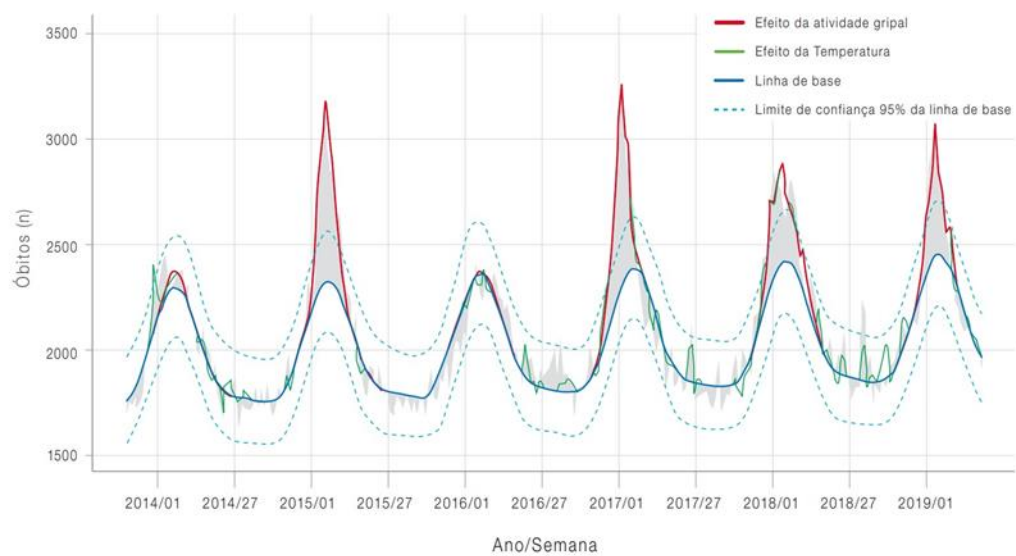


Figura 31 – Número de óbitos por todas as causas registados semanalmente, linha de base da mortalidade (linha sólida) e respetivo intervalo de confiança a 95% (tracejado), desvios da mortalidade observada à linha de base (área a cinzento), componente da mortalidade associada às temperaturas extremas (verde) e componente da mortalidade associada às epidemias de gripe (vermelho), resultado obtidos por regressão de Poisson – grupo de trabalho FluMOMO – EuroMOMO.

Figura.1

Nessa mesma época foram reportados 195 casos de gripe por 33 UCI de 24 hospitais.

Tabela 1

Quadro XIX – Nº de casos de gripe, Hospitais e UCI que reportaram, admissões em UCI por todas as causas e proporção de doentes com gripe em UCI, por semana, na época 2018-2019

	2018												2019																		Total			
Semana	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		18	19	20
Nº de casos de gripe	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	1	2	7	6	16	26	32	20	21	18	14	8	5	6	2	2	1	0	1	2	2	0	0	195
Nº de hospitais	20	19	20	21	21	18	16	22	19	20	20	20	21	23	23	23	22	21	21	20	19	21	20	20	20	19	19	19	17	18	18	16	-	
Nº de UCI	24	28	28	30	30	29	25	23	30	26	28	27	25	27	31	31	31	30	28	29	26	23	28	24	24	24	23	23	23	20	21	20	19	-
Nº de admissões na UCI	191	229	208	223	245	242	204	200	273	224	209	236	215	204	301	318	286	295	247	251	229	200	244	183	174	172	180	166	186	134	169	171	155	-
Proporção de doentes com gripe em UCI	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0	0,0	0,0	0,7	0,0	0,5	0,8	3,3	2,9	5,3	8,2	11,2	6,8	8,5	7,2	6,1	4,0	2,0	3,3	1,1	1,2	0,6	0,0	0,5	1,5	1,2	0,0	0,0	-

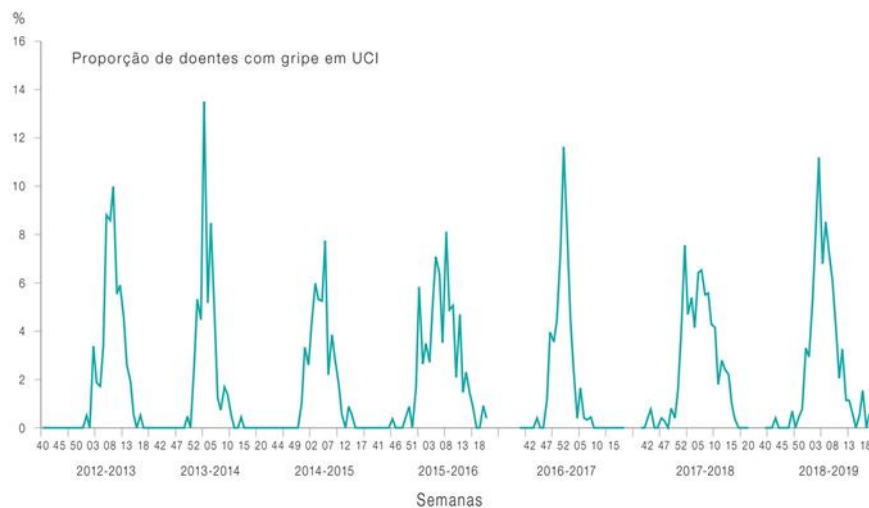


Figura 32 – Evolução semanal da proporção de doentes com gripe em UCI, desde a época 2012-2013.

Figura.2

A vacinação e as medidas não farmacológicas de redução de transmissão são as formas de prevenção mais importantes. As vacinas são específicas para cada estirpe, embora se admita a possibilidade de proteção cruzada parcial entre estirpes nomeadamente em vírus do tipo B. Refira-se, contudo, que dadas as frequentes variações antigénicas dos vírus da gripe a eficácia vacinal é extremamente variável e em alguns anos bastante baixa (Fig.3).

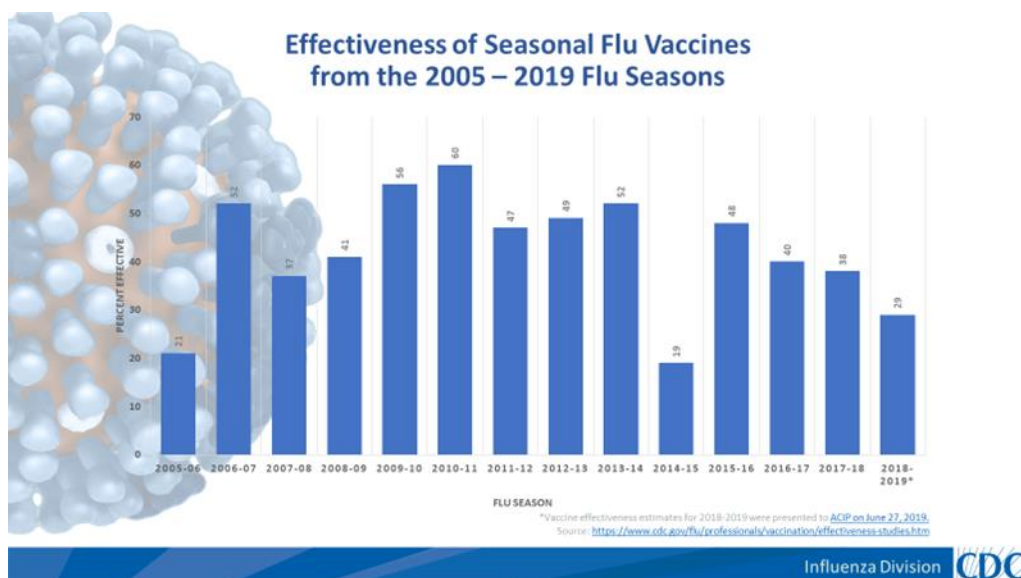


Figura.3

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Zanamivir é um inibidor da neuraminidase do vírus influenza, uma enzima responsável pela lise das pontes de ácido siálico-hemaglutinina, permitindo a libertação das partículas víricas da membrana plasmática de células infectadas, promovendo a disseminação de vírus no trato respiratório, e permitindo também a clivagem do ácido siálico presente nas secreções brônquicas, permitindo um melhor acesso às células da parede subjacente. A inibição da neuraminidase ocorreu em concentrações muito baixas de zanamivir in vitro, com valores inibitórios medianos (CI50) de 0,33 nM a 5,77 nM contra as estirpes do vírus influenza A e B, respetivamente. A seleção de resistência durante o tratamento com zanamivir é rara. A suscetibilidade reduzida a zanamivir está associada a mutações que resultam em alterações de aminoácidos na neuraminidase viral ou hemaglutinina viral ou ambas.

A utilização de terapêuticas antivíricas constitui uma das medidas para prevenir a doença grave e a morte relacionadas com o vírus da gripe. Também a vacinação contra a gripe sazonal no início da época gripal e a adoção de outras medidas igualmente eficazes de prevenção e controlo da doença são importantes medidas de prevenção da doença.

O tratamento antivírico deve realizar-se, o mais precocemente possível, em doentes com infeção confirmada ou provável de Influenza que: estão hospitalizados; sofrem de doença progressiva grave ou com complicações; apresentam maior risco de sofrer complicações pelo Influenza.

Embora não esteja aprovado para tratamento da gripe grave, o inibidor da neuraminidase oral (NI) oseltamivir tornou-se o tratamento antivírico padrão para doentes em estado crítico, no entanto não existe em formulação intravenosa e pode ocorrer a emergência de resistência ao tratamento, embora a taxa seja relativamente baixa (<4%). O oseltamivir oral é um antivírico recomendado para doentes com doença progressiva, grave ou com complicações, em doentes hospitalizados ou não, preferencialmente nas 48 horas após aparecimento do quadro gripal. A utilização de zanamivir e.v. tem sido efetuada em regime de utilização compassiva, em situações clínicas muito restritas de gripe, em doentes com situações clínicas muito graves, com confirmação laboratorial de infeção pelo vírus da gripe (sensível ou resistente ao oseltamivir, frequentemente com uma ou mais falências orgânicas, com estase gástrica associada ou com necessidade de ventilação mecânica invasiva).

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

O horizonte temporal é de 28 dias ou até alta hospitalar, o que ocorrer primeiro.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Nos doentes com doença por vírus Influenza grave internados em UCI, verificou-se uma letalidade de 30%, sendo que 65% necessitaram de ventilação mecânica invasiva e que foi prescrita terapêutica antiviral a 90% destes doentes. Relativamente à suscetibilidade dos vírus Influenza a INA, a maioria dos vírus em circulação mantiveram-se suscetíveis a oseltamivir e zanamivir, não obstante a deteção de vírus da gripe com diminuição da suscetibilidade aos antivirais a nível europeu e mundial, de forma esporádica.

Na generalidade, os vírus influenza circulantes têm mantido suscetibilidade aos dois INA disponíveis para tratamento na generalidade da população da União Europeia e Área Económica Europeia durante a última década. Porém, verificou-se na época gripal de 2007-2008 uma estirpe resistente a oseltamivir (com suscetibilidade mantida ao zanamivir), detetada inicialmente a nível europeu e depois a nível global, tendo-se desde então documentado em estudos de grupos de risco até 33% de resistência a oseltamivir [9]. Felizmente, as estirpes resistentes não se têm mantido em circulação global até ao momento. De facto, as estirpes em circulação em 2012-2013 apresentaram proporções de redução ou redução elevada de suscetibilidade a INA entre os 0,3% e 1%.

De acordo com informação disponibilizada pela DGS, entre as épocas gripais de 2009-2010 e 2018- 2019 esta Reserva Estratégica foi ativada 71 vezes, destacando-se 54 doentes que beneficiaram do regime de utilização compassiva.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de zanamivir na indicação *“tratamento de doentes adultos e pediátricos (com idade ≥ 6 meses) com infeção pelo vírus influenza tipo A ou B complicada e potencialmente fatal, quando se conhece ou suspeita que o vírus influenza do doente é resistente a medicamentos anti-gripe que não o zanamivir, e/ou outros medicamentos antivirais para o tratamento da gripe, incluindo zanamivir para inalação, não são adequados para o doente individual”*.

A Tabela 2 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de zanamivir IV.

Tabela 2: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos e crianças (com idade ≥ 6 meses) com infeção pelo vírus influenza tipo A ou B complicada e potencialmente fatal, resistente a outros anti-virais	Zanamivir IV	Melhores cuidados de suporte

Termos de comparação

Tabela 3: termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de zanamivir IV para adultos (idade ≥ 18 anos) com função renal normal (depuração da creatinina maior ou igual a 80 mL/min) é de 600 mg administrados duas vezes ao dia (BID). Os adolescentes, crianças e bebés com função renal normal devem receber uma dose baseada no peso. O curso de tratamento inicial recomendado é de 5 dias. Os médicos devem considerar a extensão do tratamento inicial até 5 dias adicionais, se for detetado shedding viral, ou se os sintomas clínicos justificarem tratamento adicional.
----------------------	--------------------------	--

	Medicamento comparador	Não aplicável
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administração em internamento hospitalar
	Medicamento comparador	Não aplicável

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidas, encontram-se na Tabela 4. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 4: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Necessidade de ventilação mecânica ou ECMO	8	crítica
Duração da hospitalização	7	crítica
Incidência de complicações	8	crítica
Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Qualidade de vida pós-alta	8	crítica
Mortalidade hospitalar ou aos 28 dias	9	crítica
Reações adversas	6	importante
Reações adversas grau 3 -4	7	crítica
Interrupção da terapêutica por toxicidade	8	crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu os *Clinical Study Report* dos estudos NAI113678 e NAI114373. Submeteu ainda os estudos de Calfee et al. (1999), de Shelton et al. (2011), e de Watanabe et al. (2015).

O estudo NAI113678 foi um estudo de fase II, multicêntrico, aberto, prospetivo, com um braço único, em doentes hospitalizados com diagnóstico de influenza, com doença progressiva sob terapêutica antiviral ou não elegíveis para terapêutica antiviral aprovada, que avaliou o efeito de zanamivir 600 mg IV na segurança, tolerabilidade, farmacocinética, e efeitos virológicos. Por se tratar de um estudo de braço único foi considerado não relevante para a presente avaliação.

O estudo de Calfee et al (1999) foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que comparou zanamivir 600 mg com placebo na prevenção da doença por influenza e redução da replicação viral. Por não ser um estudo na população de interesse foi considerado não relevante para a presente avaliação.

O estudo de Shelton et al (2011) foi um estudo aberto, não aleatorizado, para avaliação da farmacocinética sérica, nasal, e pulmonar de zanamivir, após administração IV ou inalada do fármaco. Este estudo foi considerado não relevante por não incluir a população de interesse.

Estudo de Waranebe et al (2015) foi um estudo de fase II, multicêntrico, aberto, de braço único, que incluiu doentes hospitalizados com diagnóstico de influenza, já sob terapêutica antiviral oral ou inalada, ou não elegíveis para terapêutica antiviral aprovada, que avaliou o efeito de zanamivir 600 mg IV na segurança, tolerabilidade, e na carga viral. Este estudo foi considerado não relevante por não ser comparativo.

Assim, foi considerado que o estudo NAI114373 era o único estudo relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

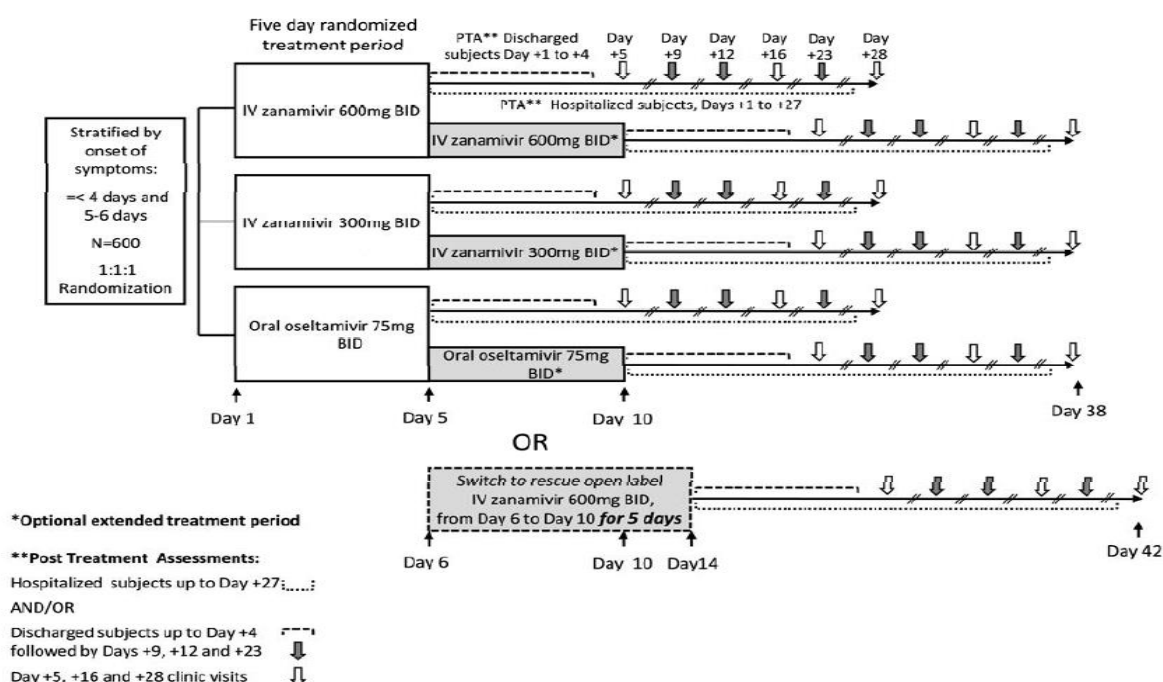
Estudo NAI114373²

Desenho de estudo

O estudo NAI114373² foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 615 doentes hospitalizados, com idade igual ou superior a 16 anos, com uma infecção por influenza suspeita ou confirmada, com sintomas há menos de 6 dias, com febre e dois ou mais dos seguintes critérios: saturação de oxigénio inferior a 95%, ou necessidade de suplemento de oxigénio ou de suporte ventilatório; frequência respiratória superior a 24/ minuto; frequência cardíaca superior a 100/minuto; pressão arterial sistólica inferior a 90 mm Hg. Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem zanamivir 300 mg IV duas vezes por dia (n= 201), zanamivir 600 mg IV duas vezes por dia (n= 209), ou oseltamivir 75 mg oral duas vezes por dia (n= 205), e avaliou o tempo até à resposta clínica.

O desenho do estudo está representado na Figura 4.

Figura 4: Desenho do estudo NA114373



Fonte: Extraído de referência 2

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com idade igual ou superior a 16 anos, com uma infeção por influenza suspeita ou confirmada, com sintomas há menos de 6 dias, com febre e dois ou mais dos seguintes critérios: saturação de oxigénio inferior a 95%, ou necessidade de suplemento de oxigénio ou de suporte ventilatório; frequência respiratória superior a 24/ minuto; frequência cardíaca superior a 100/minuto; pressão arterial sistólica inferior a 90 mm Hg. Os doentes tinham de apresentar sintomas de influenza nos 6 dias prévios, e ter um teste positivo para influenza ou uma forte suspeita de infeção por influenza baseado nos sintomas e epidemiologia local. Os doentes tinham de apresentar doença com suficiente gravidade para justificar a hospitalização do doente.

Foram excluídos os doentes que tivessem estado medicados por mais de três dias com tratamento anti-influenza, tivessem uma expectativa de vida inferior a 48 horas, apresentassem uma depuração de creatinina inferior a 10 mL/min ou necessitassem de terapêutica de substituição da função renal, já estivessem a receber ECMO, ou apresentassem alterações da função hepática.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1:1, para receberem zanamivir 300 mg IV, zanamivir 600 IV, ou oseltamivir 75 mg oral, recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador. A aleatorização foi estratificada por dias desde o início dos sintomas (≤ 4 dias vs 5-6 dias).

O estudo teve um desenho em dupla ocultação. Os doentes receberam uma infusão IV (zanamivir ou placebo) duas vezes por dia mais um tratamento oral (oseltamivir ou placebo) duas vezes por dia através de um farmacêutico sem ocultação.

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados para receberem uma infusão IV de zanamivir (300 mg ou 600 mg), ou uma infusão de soro fisiológico duas vezes por dia, e tratamento oral (oseltamivir 75 mg ou placebo) duas vezes por dia. Os doentes com menos de 50,0 kg de peso receberam uma dose ajustada para o peso de zanamivir (6 a 12 mg/Kg por dose). Os doentes com insuficiência renal, com depuração de creatinina entre 10 e 30 mL/min receberam uma dose ajustada das medicações de estudo. O tratamento foi mantido durante 5 dias, mas podia ser prolongado em 5 dias adicionais em caso de necessidade por permanência dos sintomas. Ao quinto dia de tratamento, em caso de falência de tratamento, o doente podia receber terapêutica de salvação aberta com zanamivir 600 mg durante até 5 dias adicionais.

Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: *Procedimentos do estudo*

Procedures	During Treatment Assessment Days Inpatient/hospitalization					
	Baseline/ Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6 ^a if applicable
Written informed consent	X					
Subject demography	X					
Physical examination	X	X	X	X	X	X
Chronic underlying illness assessment	X					
Cardiovascular risk factor assessment	X					
Influenza clinical diagnosis	X					
Inclusion/Exclusion Criteria	X					
Safety/Efficacy Assessments						
Chest X-ray confirmation ^b	X					
ECG ^c	X					
Adverse events	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X
Complications of influenza/associated antibiotic use	X	X	X	X	X	X
Vital signs (temperature, HR, BP, respiratory rate, oxygen saturation, oxygen delivery and ventilation status) ^d	X	X	X	X	X	X
Katz ADL score ^e	X	X	X	X	X	X
Activity level ^e	X	X	X	X	X	X
Influenza symptom assessment ^e	X	X	X	X	X	X
Laboratory Assessments						
Hematology	X		X		X ^f	X ^f
Clinical chemistry	X		X		X ^f	X ^f
Local laboratory: Serum creatinine ^g	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test ^h	X					
Serum sample for influenza serology	X					
Influenza diagnostic test (performed locally) ^o	X					
Nasopharyngeal swab	X	X	X	X	X	X
Endotracheal aspirate ⁱ	X	X	X	X	X	X
BAL sample ^j	X	X	X	X	X	X
Serum PK sampling, where possible ^k	X			X		
Blood sample for PGx ^l	X					
Investigational product						
Study drug administration	X	X ^m	X	X	X	X ⁿ

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi o tempo até à resposta clínica nos doentes com diagnóstico confirmado de infeção por influenza. A resposta clínica foi definida pela resolução de pelo menos 4 dos cinco sinais descritos na Tabela 6.

Tabela 6: critérios de resposta clínica

Sign of clinical response	Response criteria
Temperature ¹	≤36.6°C (≤97.9°F) – axilla, or ≤37.2°C (≤99°F) – oral, or ≤37.7°C (≤99.9°F) – rectal/core ⁶ , tympanic
AND	
Oxygen saturation ^{2,3,4}	≥95% (without supplemental oxygen)
AND 2 out of the following 3:	
Respiratory status	- Return to pre-morbid oxygen requirement (subjects with chronic oxygen use), OR - Need for supplemental oxygen (administered by any modality – ventilator, non-invasive ventilation, facemask, facient, nasal canula, etc) to no need for supplemental oxygen, OR - Respiratory rate ≤24/min (without supplemental oxygen)
Heart rate	≤100/min
Systolic blood pressure ⁵	≥90 mmHg
OR	
Hospital discharge	Subjects who were discharged from hospital were considered to have met the clinical response endpoint at the time of hospital discharge and were not required to have documented resolution of at least 4 response criteria (i.e. achieved success at the time of discharge if not observed prior to it).

- Without the use of antipyretics within 8 hours
- A subject with a history of chronic hypoxia (without supplemental oxygen) satisfied normalization criteria for oxygen saturation if the value (without supplemental oxygen) was ≤2% from subject's historical oxygen saturation baseline as recorded within 12 months prior to enrolment as documented in the subject's medical records.
- This requirement was waived for subjects with a history of chronic supplemental oxygen requirement who had a baseline oxygen saturation <95% with supplemental oxygen, within 12 months prior to enrolment as documented in the subject's medical records.
- Footnote 4 removed in Protocol Amendment 02.
- Without inotropic support administered within 2 hours.
- Core temperatures include measurements via a temporal thermometer, indwelling catheters and Swan Ganz catheters

Fonte: Extraído de referência 2

As medidas de resultado secundárias foram mortalidade nos dias 14, 28 e fim de estudo; duração de internamento em cuidados intensivos; sintomas de influenza; tempo até ao retorno ao estado funcional pré-morbido determinado pela pontuação Katz ADL, e estado de ventilação e oxigenação.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar exposta, que incluiu todos os doentes aleatorizados, que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seria necessário incluir 160 doentes influenza positivo por grupo de tratamento, para detetar uma diferença superior a 1,5 dias no tempo para a resposta clínica entre grupos de tratamento,

com um poder de 90%, a um nível de significância de 0,05 (bilateral), assumindo um desvio padrão de 4 dias. Planeou-se incluir 600 doentes para ter 480 influenza-positivo.

Estavam previstas duas análises interinas: uma após a inclusão de 150 doentes (alfa 0,001), e a segunda quando tivessem sido incluídos 450 doentes.

Para controlar para um erro de tipo I, a medida de resultado primária foi testada a um nível de alfa de 0,02, pela seguinte ordem: zanamivir 600 mg IV vs oseltamivir oral; zanamivir 600 mg vs zanamivir 300 mg. As hipóteses foram testadas pela seguinte ordem: início de sintomas até 4 dias (alfa bilateral 0,0075), unidade de cuidados intensivos ou ventilação mecânica (alfa bilateral 0,0075), e população influenza positivo (alfa bilateral 0,02). A sequência de hipóteses testadas é apresentada na Tabela 7.

Tabela 7: sequência de hipóteses testadas

Step 1	Step 2	Step 3
Test Onset group at $\alpha_1=0.0075$	If significant, test ICU subgroup at $\alpha_2=0.015$	If significant, test overall IPP at $\alpha_3=0.035$
		If not significant, test overall IPP at $\alpha_3=0.02$
	If not significant, test ICU subgroup at $\alpha_2=0.0075$	If significant, test overall IPP at $\alpha_3=0.0275$
		If not significant, test overall IPP at $\alpha_3=0.02$

Fonte: Extraído de referência 2

Resultados

O CSR é datado de 1 de agosto de 2016, sendo a data de corte de 18 de Março de 2015. Foram incluídos 626 doentes, 201 doentes aleatorizados para zanamivir 300 mg, 209 doentes aleatorizados para zanamivir 600 mg, e 205 doentes aleatorizados para oseltamivir.

Dos 626 doentes aleatorizados, 11 doentes não receberam a medicação de estudo. A população influenza-positivo incluiu 488/626 doentes (78%), sem diferenças entre grupos de tratamento. As populações analisadas encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: populações analisadas

	IV zanamivir 300 mg n (%)	IV zanamivir 600 mg n (%)	Oseltamivir 75 mg n (%)	Total
All Subjects randomized ^a	201	209	205	626
ITT-Exposed Population (ITT-E)	201 (100)	209 (100)	205 (100)	615 (98)
Safety Population	201 (100)	209 (100)	205 (100)	615 (98)
Influenza Positive Population (IPP)	163 (81)	162 (78)	163 (80)	488 (78)
Influenza symptom onset ≤4 days subgroup	127 (63)	131 (63)	121 (59)	379 (61)
Influenza symptom onset >4 days subgroup	36 (18)	31 (15)	42 (20)	109 (17)
ICU/Mechanical ventilation subgroup	68 (34)	54 (26)	68 (33)	190 (30)
Per Protocol Population (PP)	147 (73)	150 (72)	154 (75)	451 (72)
PK Population	180 (90)	187 (89)	-	367 (59)

Fonte: Extraído de referência 2

Fluxo de doentes

Não completaram tratamento, 27/202 doentes (13%) no grupo zanamivir 300 mg, 32/209 doentes (15%) no grupo zanamivir 600 mg, e 44/205 doentes (21%) no grupo oseltamivir. A decisão do investigador foi o motivo mais frequente de descontinuação de tratamento. Não se observaram diferenças significativas em relação à descontinuação por grupos de tratamento. Estes dados podem ser observados na Tabela 9:

Tabela 9: Fluxo de doentes

	IV zanamivir 300 mg (N=201)	IV zanamivir 600 mg (N=209)	Oseltamivir 75 mg ^b (N=205)	Total (N=615)
Completion Status, n (%)				
Completed	174 (87)	177 (85)	161 (79)	512 (83)
Prematurely discontinued	27 (13)	32 (15)	44 (21)	103 (17)
Primary reason for Discontinuation, n (%)				
Adverse event	7 (3)	10 (5)	10 (5)	27 (4)
Protocol deviation	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Investigator discretion ^a	15 (7)	16 (8)	21 (10)	52 (8)
Withdrew consent	3 (1)	5 (2)	10 (5)	18 (3)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 57 anos, e 25,0% tinha mais de 70 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (54.0%), e raça branca (76%). Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamentos.

As características demográficas das populações por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10: Características demográficas das populações

	IV zanamivir 300 mg (N=201)	IV zanamivir 600 mg (N=209)	Oseltamivir 75 mg (N=205)	Total (N=615)
Age in Years, Median (Min, Max)	57 (15, 95)	58 (16, 101)	57 (18, 94)	57 (15, 101)
Age Category in Years, n (%)				
≥15 to ≤20	7 (3)	3 (1)	4 (2)	14 (2)
>20 to ≤30	20 (10)	7 (3)	19 (9)	46 (7)
>30 to ≤40	17 (8)	29 (14)	29 (14)	75 (12)
>40 to ≤50	36 (18)	38 (18)	30 (15)	104 (17)
>50 to ≤60	36 (18)	41 (20)	30 (15)	107 (17)
>60 to ≤70	38 (19)	32 (15)	40 (20)	110 (18)
>70 to ≤80	29 (14)	40 (19)	34 (17)	103 (17)
>80 to ≤90	17 (8)	16 (8)	18 (9)	51 (8)
>90	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	5 (<1)
Sex, n (%)				
Female	82 (41)	86 (41)	117 (57)	285 (46)
Male	119 (59)	123 (59)	88 (43)	330 (54)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	20 (10)	14 (7)	27 (13)	61 (10)
Not Hispanic or Latino	171 (85)	193 (92)	173 (84)	537 (87)
Missing	10 (5)	2 (<1)	5 (2)	17 (3)
Race, n (%)				
African American/African	12 (6)	4 (2)	10 (5)	26 (4)
American Indian or Alaskan	3 (1)	2 (<1)	4 (2)	9 (1)
Central or South Asian	10 (5)	15 (7)	13 (6)	38 (6)
East Asian	12 (6)	18 (9)	13 (6)	43 (7)
South East Asian	6 (3)	4 (2)	7 (3)	17 (3)
Hawaiian or other Pacific Islander	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
White - Arabic/North African	4 (2)	3 (1)	3 (1)	10 (2)
White/Caucasian/European	150 (75)	162 (78)	154 (75)	466 (76)
Unknown	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
Mixed race	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Height in cm, Median (Min, Max)	168 (146, 196)	167 (142, 196)	165 (140, 191)	167 (140, 196)
Weight in kg, Median (Min, Max)	76 (36, 173)	73 (38, 188)	75 (30, 200)	75 (30, 200)
Body Mass Index (BMI) in kg/m², Median (Min, Max)	26 (16, 53)	26 (15, 66)	27 (13, 60)	27 (13, 66)

Fonte: Extraído de referência 2

A Tabela 11 apresenta as características clínicas das populações por grupo de tratamento. Os sintomas mais frequentes foram tosse (80%), dispneia (80%), febre (77%), fadiga (76%), e mialgias (62%).

Tabela 11: *Características clínicas das populações*

	IV zanamivir 300 mg (N=201)	IV zanamivir 600 mg (N=209)	Oseltamivir 75 mg (N=205)	Total (N=615)
Influenza positive test result by local laboratory, n (%)	166 (83)	169 (81)	156 (76)	491 (80)
Local test result^a, n	199	208	204	611
Positive by rapid test	58 (29)	62 (30)	60 (29)	180 (29)
Positive by influenza virus antigen test	21 (10)	12 (6)	14 (7)	47 (8)
Positive by PCR	89 (44)	94 (45)	81 (40)	264 (43)
Positive by influenza culture	13 (6)	10 (5)	9 (4)	32 (5)
Negative by rapid antigen test or other laboratory test	33 (16)	40 (19)	50 (24)	123 (20)
Symptoms of influenza^b, n/N (%)				
Cough	157/201 (78)	168/208 (80)	169/203 (82)	494/612 (80)
Dyspnoea	158/201 (79)	163/209 (78)	170/205 (83)	491/615 (80)
Feverishness	154/201 (77)	167/209 (80)	152/205 (74)	473/615 (77)
Fatigue	152/201 (76)	160/208 (77)	154/205 (75)	466/614 (76)
Myalgias	121/201 (60)	133/209 (64)	126/204 (61)	380/614 (62)
Nasal symptoms	111/201 (55)	123/208 (59)	112/203 (55)	346/612 (56)
Anorexia	98/201 (49)	117/208 (56)	112/204 (55)	327/613 (53)
Headache	99/201 (49)	96/208 (46)	107/204 (52)	302/613 (49)
Sore throat	87/201 (43)	101/208 (48)	90/204 (44)	278/613 (45)
Nausea	48/201 (24)	51/208 (24)	49/203 (24)	148/612 (24)
Diarrhoea	36/201 (18)	30/208 (14)	28/204 (14)	94/613 (15)
Vomiting	21/201 (10)	27/208 (13)	27/204 (13)	75/613 (12)
Study day of flu-like symptom onset, n	201	209	205	615
Median (min, max)	-3.0 (-6, 1)	-3.0 (-7, 1)	-3.0 (-6, 1)	-3.0 (-7, 1)
Mean (SD)	-3.2 (1.56)	-3.1 (1.70)	-3.1 (1.70)	-3.1 (1.65)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Tempo mediano até à resposta clínica

Na população influenza-positivo, o tempo mediano até à resposta clínica foi de 5,14 dias no grupo zanamivir 600 mg, 5,87 dias no grupo zanamivir 300 mg (diferença mediana -0,73; IC95% -1,79 a 0,75; $p=0,25$), e 5,63 dias no grupo oseltamivir (diferença mediana -0,48; IC95% -2,11 a 0,97; $p=0,39$).

Na população de cuidados intensivos ou em ventilação mecânica, o tempo mediano até à resposta clínica foi de 12,79 dias no grupo zanamivir 600 mg, 11,26 dias no grupo zanamivir 300 mg (diferença mediana 1,53; IC95% -4,29 a 8,34; $p=0,87$), e 14,58 dias no grupo oseltamivir (diferença mediana -1,79; IC95% -11,1 a 6,92; $p=0,51$).

Na população com início de sintomas há 4 ou menos dias, o tempo mediano até à resposta clínica foi de 4,80 dias no grupo zanamivir 600 mg, 5,63 dias no grupo zanamivir 300 mg (diferença mediana -0,83;

IC95% -1,98 a 0,56; $p=0,09$), e 4,80 dias no grupo oseltamivir (diferença mediana 0,00; IC95% -1,05 a 0,97; $p=0,82$).

Mortalidade global

A mortalidade global foi uma medida de resultado secundária de natureza exploratória.

Os resultados de mortalidade global encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12: mortalidade global

	IV zanamivir 300 mg (N=163)	IV zanamivir 600 mg (N=162)	Oseltamivir 75 mg (N=163)
Died on or before Day 14 n (%) [n attributable]	5 (3) [3]	8 (5) [4]	5 (3) [4]
Died on or before Day 28 n (%) [n attributable]	8 (5) [5]	9 (6) [5]	9 (6) [5]
Died while on study n (%) [n attributable]	10 (6) [5]	12 (7) [6]	10 (6) [6]
Days to death n Mean [SD] Median [Min, Max]	10 19.8 [11.13] 16 [10, 39]	12 14.4 [11.68] 10 [2, 37]	10 16.3 [9.59] 17 [2, 32]
Days to death considered attributable to influenza n Mean [SD] Median [Min, Max]	5 14.2 [4.27] 14 [10, 19]	6 12.7 [13.11] 7 [2, 37]	6 14.7 [11.45] 12.5 [2, 32]

Fonte: Extraído de referência 2

Qualidade de vida

O tempo até ao retorno ao estado funcional pré-morbido, avaliado pela pontuação Katz ADL, foi uma medida de resultado secundária de natureza exploratória.

Os resultados do tempo até ao retorno ao estado funcional pré-morbido encontram-se na Tabela 13.

Tabela 13: tempo até ao retorno ao estado funcional pré-morbido

	IV zanamivir 300 mg (N=163)	IV zanamivir 600 mg (N=162)	Oseltamivir 75 mg (N=163)
Total Katz ADL score			
Censored, n (%)	24 (15)	24 (15)	33 (20)
Days to success, n	139	138	130
Mean [SD]	5.7 [7.73]	4.6 [5.51]	6.4 [8.23]
Median [Min, Max]	2 [2, 38]	2 [2, 37]	2.5 [2, 57]
Bathing:			
Censored, n (%)	28 (17)	29 (18)	37 (23)
Days to success, n	135	133	126
Mean [SD]	5.5 [7.44]	4.7 [6.26]	6.6 [8.74]
Median [Min, Max]	2 [2, 38]	2 [2, 37]	2 [2, 57]
Dressing:			
Censored, n (%)	25 (15)	27 (17)	37 (23)
Days to success, n	138	135	126
Mean [SD]	5.4 [7.78]	4.8 [6.76]	6.4 [8.69]
Median [Min, Max]	2 [2, 38]	2 [2, 40]	2 [2, 57]
Toileting:			
Censored, n (%)	24 (15)	26 (16)	33 (20)
Days to success, n	139	136	130
Mean [SD]	5.4 [7.62]	4.2 [5.52]	6.0 [7.78]
Median [Min, Max]	2 [2, 38]	2 [2, 31]	2 [2, 40]
Transferring:			
Censored, n (%)	23 (14)	22 (14)	30 (18)
Days to success, n	140	140	133
Mean [SD]	5.2 [7.48]	4.3 [5.54]	5.7 [7.62]
Median [Min, Max]	2 [2, 38]	2 [2, 31]	2 [2, 40]
Continence:			
Censored, n (%)	21 (13)	19 (12)	24 (15)
Days to success, n	142	143	139
Mean [SD]	4.4 [6.09]	4.1 [6.08]	4.7 [5.98]
Median [Min, Max]	2 [2, 35]	2 [2, 33]	2 [2, 31]
Feeding:			
Censored, n (%)	18 (11)	14 (9)	19 (12)
Days to success, n	145	148	144
Mean [SD]	3.6 [4.64]	3.4 [4.49]	3.8 [4.97]
Median [Min, Max]	2 [2, 29]	2 [2, 32]	2 [2, 36]

Fonte: Extraído de referência 2

Incidência e duração dos sintomas de influenza

A incidência e duração dos sintomas de influenza, foram medidas de resultado secundárias de natureza exploratória.

Os resultados do tempo até ao retorno ao estado funcional pré-morbido encontram-se na Tabela 14.

Tabela 14: incidência e duração dos sintomas de influenza

	IV zanamivir 300 mg (N=163)	IV zanamivir 600 mg (N=162)	Oseltamivir 75 mg (N=163)
Influenza Symptom Duration, Days^a			
Cough, n (%)	151 (93)	150 (93)	157 (96)
Mean [SE]	15.5 [0.84]	15.9 [0.90]	16.7 [0.86]
Median [Min, Max]	14.0 [1, 39]	13.0 [1, 46]	15.0 [1, 56]
Dyspnea, n (%)	143 (88)	145 (90)	152 (93)
Mean [SE]	10.8 [0.87]	10.4 [0.84]	12.6 [0.94]
Median [Min, Max]	7.0 [1, 40]	6.0 [1, 43]	8.0 [1, 56]
Fatigue, n (%)	144 (88)	144 (89)	148 (91)
Mean [SE]	14.6 [0.99]	13.3 [0.88]	15.5 [1.0]
Median [Min, Max]	11.0 [1, 41]	11.0 [1, 44]	12.0 [1, 56]
Feverishness, n (%)	138 (85)	145 (90)	136 (83)
Mean [SE]	4.3 [0.44]	4.1 [0.43]	5.5 [0.67]
Median [Min, Max]	2.0 [1, 28]	2.0 [1, 29]	2.5 [1, 56]
Nasal symptoms, n (%)	118 (72)	123 (76)	122 (75)
Mean [SE]	7.8 [0.66]	9.0 [0.82]	8.8 [0.76]
Median [Min, Max]	6.0 [1, 34]	4.0 [1, 43]	5.5 [1, 35]
Myalgias, n (%)	115 (71)	117 (72)	114 (70)
Mean [SE]	7.1 [0.75]	6.0 [0.62]	7.3 [0.81]
Median [Min, Max]	4.0 [1, 39]	3.0 [1, 34]	4.0 [1, 56]
Anorexia, n (%)	102 (63)	112 (69)	123 (75)
Mean [SE]	8.2 [0.91]	7.7 [0.93]	7.8 [0.82]
Median [Min, Max]	5.0 [1, 39]	3.0 [1, 46]	5.0 [1, 55]
Sore throat, n (%)	94 (58)	115 (71)	97 (60)
Mean [SE]	5.9 [0.68]	6.1 [0.78]	6.6 [0.84]
Median [Min, Max]	3.0 [1, 28]	2.0 [1, 36]	3.0 [1, 35]
Headache, n(%)	104 (64)	102 (63)	103 (63)
Mean [SE]	6.0 [0.68]	5.3 [0.62]	7.2 [0.86]
Median [Min, Max]	3.0 [1, 33]	3.0 [1, 33]	4.0 [1, 56]
Nausea, n (%)	57 (35)	51 (31)	77 (47)
Mean [SE]	6.8 [1.21]	3.4 [0.65]	3.5 [0.53]
Median [Min, Max]	3.0 [1, 34]	2.0 [1, 24]	2.0 [1, 28]
Diarrhea, n (%)	64 (39)	57 (35)	66 (40)
Mean [SE]	5.6 [0.85]	4.3 [0.72]	5.3 [0.74]
Median [Min, Max]	3.0 [1, 29]	2.0 [1, 28]	3.0 [1, 23]
Vomiting, n (%)	27 (17)	23 (14)	45 (28)
Mean [SE]	4.0 [0.86]	1.7 [0.44]	2.5 [0.52]
Median [Min, Max]	2.0 [1, 19]	1.0 [1, 11]	1.0 [1, 20]

Fonte: Extraído de referência 2

Necessidade de cuidados intensivos

A duração da hospitalização, a necessidade de cuidados intensivos, e a duração da permanência em cuidados intensivos, foram medidas de resultado secundárias de natureza exploratória.

Os resultados da duração da hospitalização, a necessidade de cuidados intensivos, e a duração da permanência em cuidados intensivos encontram-se na Tabela 15.

Tabela 15: *resumo da hospitalização e permanência em cuidados intensivos*

	IV zanamivir 300 mg (N=163)	IV zanamivir 600 mg (N=162)	Oseltamivir 75 mg (N=163)
Reason for hospitalization			
n	163	162	163
Non-influenza related, n (%)	16 (10)	18 (11)	25 (15)
Influenza related, n (%)	147 (90)	144 (89)	138 (85)
Duration of hospitalization^a (Days)			
n	163	162	163
Mean [SD]	13.8 [13.16]	11.9 [9.54]	12.9 [10.93]
Median [Min, Max]	10.0 [1, 108]	8.0 [2, 64]	9.0 [1, 58]
Duration of hospitalization while on study^b (Days)			
n	163	162	163
Mean [SD]	11.3 [9.15]	10.0 [8.18]	11.0 [9.22]
Median [Min, Max]	8.0 [1, 39]	6.0 [1, 43]	7.0 [1, 39]
Duration of ICU Stay (Days)			
n	72	56	71
Mean [SD]	12.0 [10.36]	10.5 [8.76]	11.8 [9.65]
Median [Min, Max]	8.0 [1, 41]	7.5 [1, 36]	8.0 [1, 36]
Duration of ICU Stay, excluding days before Day 1 (Days)			
n	70	54	69
Mean [SD]	11.0 [9.88]	9.3 [8.41]	10.7 [9.31]
Median [Min, Max]	7.0 [1, 39]	6.0 [1, 36]	7.0 [1, 36]
Hospital status			
n	163	162	163
Remaining in hospital at end of study, n (%)	10 (6)	11 (7)	17 (10)
ICU Prior to Randomization			
n	163	162	163
No	95 (58)	108 (67)	95 (58)
Yes	68 (42)	54 (33)	68 (42)

Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 111/201 doentes (55%) no grupo zanamivir 300 mg, em 128/209 doentes (61%) no grupo zanamivir 600 mg, e em 134/205 doentes (65%) no grupo oseltamivir.

Observaram-se eventos adversos graves em 38/201 doentes (19%) no grupo zanamivir 300 mg, em 33/209 doentes (16%) no grupo zanamivir 600 mg, e em 38/205 doentes (19%) no grupo oseltamivir.

Observaram-se eventos fatais em 15/201 doentes (7%) no grupo zanamivir 300 mg, em 15/209 doentes (7%) no grupo zanamivir 600 mg, e em 11/205 doentes (5%) no grupo oseltamivir.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 14/201 doentes (7%) no grupo zanamivir 300 mg, em 16/209 doentes (8%) no grupo zanamivir 600 mg, e em 13/205 doentes (6%) no grupo oseltamivir.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Para suportar o benefício adicional de zanamivir o TAIM submeteu um único estudo (estudo NAI114373). Contudo, a população incluída neste estudo não coincide com a população de interesse, ou seja, não inclui adultos e crianças (com idade ≥ 6 meses) com infecção pelo vírus influenza tipo A ou B complicada e potencialmente fatal, resistente a outros anti-virais. Aliás o protocolo de estudo exclui expressamente os doentes que tivessem estado medicados por mais de três dias com tratamento anti-influenza.

Adicionalmente, como o estudo NAI114373 não demonstrou superioridade de zanamivir 600 mg em relação a oseltamivir 75 mg, e como não existem estudos que comparem oseltamivir com placebo, o benefício adicional de zanamivir IV na população com infecção pelo vírus influenza tipo A ou B resistente a outros anti-virais não foi demonstrado.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito (Tabela 16).

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa (Tabela 9). Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

Tabela 16: *Perfil de evidência*

	Risco de viés									
Outcomes	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta (indirectness)	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade da evidência	Nº estudos
Necessidade de ventilação mecânica ou ECMO	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Duração da hospitalização	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Incidência de complicações	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Qualidade de vida pós-alta	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Mortalidade hospitalar ou aos 28 dias	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Reações adversas	Sim	Sim	Sim	Não claro	Sim	Não*	Não**	NA	Muito baixa	1
Reações adversas grau 3 -4	Sim	Sim	Sim	Não claro	Sim	Não*	Não**	NA	Muito baixa	1
Interrupção da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Não claro	Sim	Não*	Não**	NA	Muito baixa	1

* a população incluída no estudo não coincide com a população de interesse; **intervalo de confiança 95% inclui o valor

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de zanamivir na indicação “tratamento de doentes adultos e pediátricos (com idade ≥ 6 meses) com infeção pelo vírus influenza tipo A ou B complicada e potencialmente fatal, quando se conhece ou suspeita que o vírus influenza do doente é resistente a medicamentos anti-gripe que não o zanamivir, e/ou outros medicamentos antivirais para o tratamento da gripe, incluindo zanamivir para inalação, não são adequados para o doente individual”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de zanamivir IV numa única população (adultos e crianças (com idade ≥ 6 meses com infeção pelo vírus influenza tipo A ou B complicada e potencialmente fatal, resistente a outros anti-virais), em que a intervenção era zanamivir IV, e o comparador melhores cuidados de suporte.

Para suportar o benefício adicional de zanamivir IV o TAIM submeteu um único estudo (estudo NAI114373). O estudo NAI114373 foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 615 doentes hospitalizados, com idade igual ou superior a 16 anos, com uma infeção por influenza suspeita ou confirmada, com sintomas há menos de 6 dias, com febre e dois ou mais dos seguintes critérios: saturação de oxigénio inferior a 95%, ou necessidade de suplemento de oxigénio ou de suporte ventilatório; frequência respiratória superior a 24/ minuto; frequência cardíaca superior a 100/minuto; pressão arterial sistólica inferior a 90 mm Hg. Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem zanamivir 300 mg IV duas vezes por dia ($n= 201$), zanamivir 600 mg IV duas vezes por dia ($n= 209$), ou oseltamivir 75 mg oral duas vezes por dia ($n= 205$), e avaliou o tempo até à resposta clínica. O estudo não mostrou diferenças entre grupos de tratamento. Na população influenza-positivo, o tempo mediano até à resposta clínica foi de 5,14 dias no grupo zanamivir 600 mg, 5,87 dias no grupo zanamivir 300 mg (diferença mediana -0,73; IC95% -1,79 a 0,75; $p= 0,25$), e 5,63 dias no grupo oseltamivir (diferença mediana -0,48; IC95% -2,11 a 0,97; $p= 0,39$). Na população de cuidados intensivos ou em ventilação mecânica, o tempo mediano até à resposta clínica foi de 12,79 dias no grupo zanamivir 600 mg, 11,26 dias no grupo zanamivir 300 mg (diferença mediana 1,53; IC95% -4,29 a 8,34; $p= 0,87$), e 14,58 dias no grupo oseltamivir (diferença mediana -1,79; IC95% -11,1 a 6,92; $p= 0,51$). Na população com início de sintomas há 4 ou menos dias, o tempo mediano até à resposta clínica foi de 4,80 dias no grupo zanamivir 600 mg, 5,63 dias no grupo zanamivir 300 mg (diferença mediana -0,83; IC95% -1,98 a 0,56; $p= 0,09$), e 4,80 dias no grupo oseltamivir (diferença

mediana 0,00; IC95% -1,05 a 0,97; $p= 0,82$). De salientar, a população incluída no estudo NAI114373 não coincide com a população de interesse, ou seja, não inclui adultos e crianças (com idade ≥ 6 meses) com infeção pelo vírus influenza tipo A ou B complicada e potencialmente fatal, resistente a outros anti-virais. De notar, o protocolo de estudo exclui expressamente os doentes que tivessem estado medicados por mais de três dias com tratamento anti-influenza. Adicionalmente, como o estudo NAI114373 não demonstrou superioridade de zanamivir IV em relação a oseltamivir oral, e como não existem estudos que comparem oseltamivir com placebo, o benefício adicional de zanamivir IV na população com infeção pelo vírus influenza tipo A ou B resistente a outros anti-virais não foi demonstrado.

Contudo, o zanamivir IV tem sido usado no Serviço Nacional de Saúde desde há 10 anos, ao abrigo de uma reserva estratégica coordenada pela Direção Geral de Saúde. Acresce que os doentes com infeção pelo vírus influenza tipo A ou B resistente a outros anti-virais representam uma população com necessidades médicas não satisfeitas. Foi assim concluído que embora não exista demonstração de benefício adicional de zanamivir IV na população de interesse, em termos comparativos zanamivir IV (que atualmente tem AIM) pode ser considerado equivalente a zanamivir IV obtido ao abrigo da reserva estratégica.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de zanamivir IV no *“tratamento de adultos e crianças (com idade ≥ 6 meses) com infeção pelo vírus influenza tipo A ou B complicada e potencialmente fatal, resistente a outros anti-virais”*.

Concluiu-se que a evidência disponível é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado de zanamivir IV (que atualmente tem AIM) em relação zanamivir IV obtido ao abrigo da reserva estratégica. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 615 doentes hospitalizados, com idade igual ou superior a 16 anos, com uma infeção por influenza suspeita ou confirmada, com sintomas há menos de 6 dias, com febre e dois ou mais dos seguintes critérios: saturação de oxigénio inferior a 95%, ou necessidade de suplemento de oxigénio ou de suporte ventilatório; frequência respiratória superior a 24/ minuto; frequência cardíaca superior a 100/minuto; pressão arterial sistólica inferior a 90 mm Hg. Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem zanamivir 300 mg IV duas vezes por dia (n= 201), zanamivir 600 mg IV duas vezes por dia (n= 209), ou oseltamivir 75 mg oral duas vezes por dia (n= 205), e avaliou o tempo até à resposta clínica. O estudo não mostrou diferenças entre grupos de tratamento. Assim, o benefício adicional de zanamivir IV na população com infeção pelo vírus influenza tipo A ou B resistente a outros anti-virais não foi demonstrado.

Contudo, o zanamivir IV tem sido usado no Serviço Nacional de Saúde desde há 10 anos, ao abrigo de uma reserva estratégica coordenada pela Direção Geral de Saúde. Acresce que os doentes com infeção pelo vírus influenza tipo A ou B complicada e potencialmente fatal resistente a outros anti-virais representam uma população com necessidades médicas não satisfeitas. Foi considerado que embora não exista demonstração de benefício adicional de zanamivir IV em relação ao comparador selecionado, na população de interesse, em termos comparativos zanamivir IV (que atualmente tem AIM) pode ser considerado equivalente a zanamivir IV obtido ao abrigo da reserva estratégica.

10. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11. Referências bibliográficas

1. Rocha P, Pedro D. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Zanamivir). INFARMED IP. 6 de Novembro de 2021
2. Clinical Study Report. Study NAI114373. A phase III international, randomized, double-blind, double-dummy study to evaluate the efficacy and safety of 300 mg or 600 mg of intravenous zanamivir twice daily compared to 75 mg of oral oseltamivir twice daily in the treatment of hospitalized adults and adolescents with influenza. 01-AUG-2016