

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/74/2022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de zanamivir (Dectova®)

Fecha de publicación: 07 de septiembre de 2022

INTRODUCCIÓN

El virus de la gripe es uno de los principales patógenos humanos responsables de las enfermedades respiratorias, que causa una alta morbilidad y mortalidad a través de la gripe estacional y las pandemias mundiales. Se pueden aplicar vacunas y medicamentos antivirales para prevenir y tratar la infección por el virus de la gripe, respectivamente (1, 2). Desafortunadamente, el genoma de ARN del virus de la gripe muta constantemente y los segmentos genómicos pueden sufrir un reordenamiento para formar nuevos subtipos de virus. Aunque la vacuna es la forma más eficaz de profilaxis del virus de la gripe, sus formulaciones deben actualizarse anualmente debido a los cambios en los virus en circulación (3), y la producción de la vacuna contra la gripe lleva varios meses. Si la predicción de las cepas del virus de la gripe entrantes es incorrecta, las vacunas pueden tener una eficacia limitada en la protección.

Hay cuatro tipos de virus de la gripe: A, B, C y D. Los virus A y B de la gripe humana causan epidemias estacionales de gripe casi todos los inviernos en los países desarrollados(4, 5). Los virus de la gripe A son los únicos virus de la gripe que se sabe que causan pandemias de gripe, es decir, epidemias mundiales de enfermedad de la gripe. Una pandemia puede ocurrir cuando surge un virus de la gripe A nuevo y muy diferente que infecta a las personas y tiene la capacidad de propagarse de manera eficiente entre ellas. Las infecciones del virus de la gripe tipo C generalmente causan enfermedades leves y no se cree que causen epidemias en humanos. Los virus de la gripe D afectan principalmente al ganado y no se sabe que infecten o causen enfermedades en las personas. Los virus de la gripe A se dividen en subtipos basados en dos proteínas en la superficie del virus: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Hay 18 subtipos de hemaglutinina diferentes y 11 subtipos de neuraminidasa diferentes (H1 a H18 y N1 a N11, respectivamente). Si bien existen potencialmente 198 combinaciones diferentes de subtipos de gripe A, solo se han detectado 131 subtipos en la naturaleza. Los subtipos actuales de virus de la gripe A que circulan habitualmente en las personas incluyen: A (H1N1) y A (H3N2). Los subtipos de gripe A se pueden dividir en diferentes "clados" y "subclados" genéticos.

Según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), la gripe estacional causa enfermedades en el 5-10% de la población europea cada año(6). Las personas de todas las edades se ven afectadas, pero las tasas de enfermedad son más altas entre los niños pequeños. Durante la mayoría de las temporadas de gripe, las tasas de enfermedad grave y muerte son más altas entre

los niños <2 años, las personas > 65 años y las personas con mayor riesgo de complicaciones debido a enfermedades crónicas. Los estudios realizados durante la pandemia de gripe A (H1N1) de 2009 indican que las personas con obesidad mórbida (IMC ≥ 40) y las mujeres embarazadas también tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad grave por el virus de la influenza. Además, hay ciertos grupos ocupacionales con mayor riesgo de contraer influenza zoonótica, p. Ej. trabajadores de la industria avícola y porcina (7).

Según los datos epidemiológicos actuales disponibles para Europa en el ECDC (6), en la temporada de gripe 2019/2020, de todos los virus de la gripe detectados, el 87% se atribuyen a la gripe A y el 13% a la gripe B. De las detecciones del virus de la gripe A, el 98% se atribuye a la cepaA(H1)pdm09. Los virus de la gripe B eran en su mayoría del linaje B/Victoria. La mayoría de los casos de gripe A no se subtiparon, pero cuando esta información estaba disponible, la cepaA(H1)pdm09 supuso el 98% de las infecciones por gripe A. Por grupos etarios, la gripe B predominó en los pacientes más jóvenes, mientras que entre los 40 y 65 años predominó cepaA(H1)pdm09 y entre los mayores de 65 años la cepa A(H3). En pacientes jóvenes se notificó un mayor porcentaje de virus B. Nueve países informaron un total de 10.705 casos de gripe hospitalizados confirmados por laboratorio durante la temporada de gripe 2019-2020. De los 3.954 casos notificados con ingreso en UCI, el 19% (748) eran de España. Un exceso de la mortalidad se observó principalmente en personas mayores de 65 años, pero también fue considerable entre los de 40-64 años. El 92% de los fallecidos, presentaban gripe A. Además, se detectó poca resistencia antiviral a los inhibidores de la neuraminidasa (<1%). El número de personas afectadas varía de un año a otro entre los países, lo que dificulta predecir el número anual de muertes o impacto económico. El ECDC estima que una media de casi 40.000 personas muere prematuramente cada año debido a la gripe en los países de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE / EEE).

La enfermedad grave por gripe puede evolucionar tras la gripe estacional, zoonótica o pandémica y, a menudo, se asocia con una alta carga viral. Una infección aguda por el virus de la gripe puede complicarse con otitis media, sinusitis, neumonía viral y bacteriana, lesión pulmonar aguda, miocarditis, pericarditis, septicemia, encefalitis y/o muerte(8). Además, el virus de la gripe puede desencadenar un empeoramiento de algunas enfermedades crónicas presentes antes de adquirir la infección, especialmente las condiciones cardiopulmonares subyacentes y la diabetes, y aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (9).

Los virus de la gripe cambian constantemente a través de dos mecanismos principales:

1. Deriva antigénica que se caracteriza por mutaciones puntuales que conducen a cambios antigénicos menores y graduales en las proteínas de superficie hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA).
2. Cambio antigénico causado por el reordenamiento entre virus humanos, aviáres y porcinos y caracterizado por cambios antigénicos importantes en los que se introduce una nueva HA con o sin un nuevo subtipo de NA en la población humana.

Estos cambios, particularmente los que resultan del cambio antigénico, pueden resultar en cepas de la gripe que son inmunológicamente distintas de las cepas que circulaban anteriormente, lo que resulta en altas tasas de infección en la población no inmunizada, y puede conducir al surgimiento de nuevas epidemias o pandemias de gripe localizadas geográficamente.

Actualmente, se encuentran disponibles medicamentos representativos de dos clases de agentes antivirales contra la gripe: los adamantanos (amantadina, rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (NAI) (zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir). El inhibidor de la endonucleasa baloxavir está siendo más accesible, y otros antivirales como el inhibidor de la polimerasa Favipiravir, el inhibidor de la HA umifenovir tienen disponibilidad limitada (10). Solo uno de estos agentes, oseltamivir, se encuentra actualmente en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud(11), en la que se recomienda que los países lo tengan disponible para su uso en pacientes hospitalizados críticamente enfermos, aunque no está autorizado específicamente para esta indicación. Además de los antivirales de acción directa, se han estudiado otras posibilidades terapéuticas para el tratamiento de la gripe, incluidas las intervenciones inmunomoduladoras dirigidas a mitigar las respuestas inmunopatológicas del huésped (12, 13, 14). A pesar de las recomendaciones de las autoridades de salud pública (7) y las sociedades científicas (15) para el uso oportuno de NAI en el tratamiento de pacientes hospitalizados gravemente enfermos y pacientes ambulatorios en riesgo, los agentes actualmente disponibles están infrutilizados o se administran al final del curso de enfermedad grave por gripe (16, 17).

ZANAMIVIR (DECTOVA®)

El zanamivir es un inhibidor potente y altamente selectivo de las NA del virus de la gripe A y B, incluidas algunas variantes del virus con sustituciones de NA que confieren pérdida de susceptibilidad a otros NAI. También parece tener un umbral más alto para la aparición de resistencia que otras NAI. Administrado por vía inhalada, está indicado en tratamiento y profilaxis de la gripe tanto A como B en adultos y niños ≥ 5 años. Para aquellos pacientes

hospitalizados en los que no es posible la administración de antivirales por vía oral o por la vía inhalada, se ha desarrollado una formulación de uso intravenoso. La solución acuosa de zanamivir, que fue desarrollada a petición de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ante la amenaza que supuso la cepa H5N1 en 2005 y la preocupación por la resistencia a oseltamivir, se ha administrado por vía intravenosa (IV) dentro de programas de uso compasivo en muchos países con más de 3700 pacientes que han recibido zanamivir IV o nebulizado hasta la fecha.

En 2019, zanamivir intravenoso recibió la aprobación de comercialización en la Unión Europea “bajo circunstancias excepcionales” con la indicación para el tratamiento de la infección complicada y potencialmente mortal por el virus de la gripe A o B en pacientes adultos y pediátricos (≥ 6 meses de edad) cuando se conoce o se sospecha que el virus de la gripe del paciente es resistente a otros medicamentos antivirales distintos del zanamivir, y/o además otros medicamentos antivirales para el tratamiento de la gripe (incluido el zanamivir inhalado) no son adecuados para el paciente (no es posible utilizar otras rutas de administración distinta a la intravenosa) (18).

Zanamivir se presenta como solución (10 mg/ml) para perfusión. Cada vial contiene 200 mg de zanamivir (como hidrato) en 20 ml. El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible y normalmente dentro de los 6 días posteriores a la aparición de los síntomas de la gripe. La dosis recomendada es de 600 mg dos veces al día de 5 a 10 días administrado por perfusión intravenosa en adultos, mientras que adolescentes, niños y lactantes deben recibir una pauta posológica basada en el peso corporal durante 5 a 10 días (14 y 12 mg/kg para menores y mayores de 6 años, respectivamente, con un máximo de 600mg dos veces al día) (19). Por otro lado, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Dectova en niños menores de 6 meses. No hay datos disponibles.

Farmacología

Zanamivir es un inhibidor de la NA del virus de la gripe, una enzima que libera las partículas virales de la membrana plasmática de las células infectadas y facilita la propagación del virus al tracto respiratorio. La selección de resistencias durante el tratamiento con zanamivir es rara. Una sensibilidad reducida a zanamivir está asociada con mutaciones que resultan en cambios de aminoácidos en la NA, HA o ambas. Las sustituciones en la NA que confieren una sensibilidad reducida frente al zanamivir han surgido durante el tratamiento en virus humanos y con aquellos que tienen potencial zoonótico: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). La sustitución en la NA Q136K (A/H1N1 y A/H3N2) confiere un elevado nivel de resistencia a zanamivir, pero es seleccionada durante la adaptación al cultivo celular y no durante el tratamiento(20).

Adultos y niños (de 6 años o mayores con un peso corporal de 50 kg o más) con aclaramiento de creatinina (CLCr) o aclaramiento por terapia de reemplazo renal continuo (CLCRRT) < 80 ml/min deben recibir una dosis inicial de 600 mg seguida de una dosis de mantenimiento de dos veces al día de acuerdo a su función renal: ClCr 50 a <80, dosis de mantenimiento de 400mg/12h; ClCr 30 a <50, 250mg/12h; ClCr 15 a <30, 150mg/12h y ClCr<15 60mg/12h. Para niños >6 y hasta 18 años y con menos de 50kg de peso, deben recibir una dosis inicial de 12 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de dos veces al día de acuerdo a su función renal, si ClCr 50 a <80 dosis de mantenimiento de 8mg/kg/12h; ClCr 30 a <50, 5mg/kg/12h; ClCr 15 a <30, 3mg/kg/12h y ClCr<15 1,2mg/kg/12h.

Eficacia

Hace dos décadas, se demostró por primera vez que el zanamivir IV era un antivírico muy eficaz en voluntarios susceptibles inoculados experimentalmente con un virus A/H1N1 (21). Los resultados del estudio indicaron que el zanamivir IV tuvo un efecto profiláctico significativo contra el virus de la gripe A. Esto se demostró por una baja tasa de infección (14% vs 100% de serología positiva en el grupo placebo), aislamiento por cultivo viral del virus (0% frente a 100% en el grupo de placebo), así como reducciones en la fiebre (14% frente a 88% en el grupo de placebo), enfermedad del tracto respiratorio superior (0% frente a 100% en el grupo de placebo) y percepción de la sintomatología (puntuación media de 1 frente a 44 en el grupo de placebo).

Posteriormente, se ha administrado de forma compasiva en muchos países a pacientes gravemente enfermos con gripe, muchos de ellos con enfermedad progresiva A/H1N1/pdm09 o presunta resistencia al oseltamivir. En un análisis retrospectivo del uso compasivo en los Estados Unidos entre 2011 y 2014, el 33% de los 364 pacientes tenían sospecha de resistencia al oseltamivir, el 87% recibían ventilación mecánica, y el 20% ECMO (Oxigenación por membrana extracorpórea), y el 79% tenía una de las complicaciones más graves (22). De 134 pacientes con datos sobre resultados clínicos, sobrevivieron 51 (38%).

En el estudio de soporte de fase 2, abierto, con un solo brazo con zanamivir administrado por vía intravenosa, (estudio NAI113678) incluyó 130 pacientes adultos hospitalizados, con 3 embarazadas y una paciente en el postparto. El 77% tenía al menos una enfermedad subyacente y la mortalidad por cualquier causa fue del 20%. El estudio pretendía evaluar la seguridad, tolerabilidad y efectos virológicos y la farmacocinética del zanamivir intravenoso (600mg iv cada 12 h ajustado según función renal). El análisis de la carga viral sugería una rápida acción con una media de disminución de la carga viral de 1,42 log₁₀ copias/mL tras 2 días de tratamiento, a pesar de que los pacientes se incluían tras 4,5 de días de síntomas y el 80% había sido tratado previamente con oseltamivir. En la cohorte pediátrica, se incluyeron 71 pacientes de edades comprendidas entre 6 meses y 18 años,

que ya habían sido tratados con otros antivirales o no eran susceptibles de ser tratados con otras alternativas. La mortalidad fue del 7%. Se observó una reducción en la carga viral de 1,81 log₁₀ copias por mL tras dos días de tratamiento (18).

En otro estudio abierto, sin grupo control (NAI115215), realizado con 21 pacientes en Japón, figuraba como objetivo primario el evaluar la tolerabilidad y la eficacia de zanamivir iv 600mg cada 12 horas, pero sin un grupo control, no fue posible evaluar la eficacia en función de criterios clínicos.

El estudio principal es el NAI 114373 de fase 3 (23), doble ciego, en el que se aleatorizaron 626 pacientes mayores de 16 años, hospitalizados con diagnóstico confirmado o sospecha de gripe (Tabla 2 anexo). Debían presentar fiebre y al menos dos de los cuatro criterios siguientes: 1) Saturación de O₂ <95% en aire ambiente ó necesidad de oxígeno suplementario ó, 2) Frecuencia respiratoria >24 respiraciones por minuto ó, 3) Frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto ó, 4) Presión sistólica < 90mm Hg. Debían presentar criterios de gravedad suficientes para requerir hospitalización. Se excluyeron pacientes tratados con otros antigripales, pacientes que requerían ECMO, aquellos con aclaramientos ≤ 10ml/min o con insuficiencia hepática grave o enfermedad cardíaca grave. Fueron asignados (1:1:1) en tres grupos para recibir 300 o 600 mg de zanamivir IV dos veces al día u oseltamivir oral 75 mg dos veces al día, ajustando la dosis según función renal y peso, y estratificados según el inicio de síntomas hubiese sido 4 días o 5-6 días antes. La duración del tratamiento fue de 5 días salvo que, por los síntomas, el investigador estimase una duración de hasta 10 días (lo recibieron el 12% de los pacientes) y el seguimiento fue de 28 días. La variable principal fue el tiempo hasta obtener respuesta clínica, definida como la resolución de al menos 4 de 5 signos relacionados, la resolución de la fiebre, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y tensión sistólica, o el alta hospitalaria. Como variables secundarias se incluyeron la mortalidad (por cualquier causa o atribuible a la gripe) en el día 14, día 28 y al final del estudio (28 días de finalizar tratamiento), duración de la estancia hospitalaria y en UCI, de los síntomas, ventilación y oxigenación y tiempo hasta recuperar la funcionalidad que cada paciente tenía 4 semanas antes de la infección. Para la evaluación virológica se tomaban muestras nasofaríngeas o de aspirado al inicio, a los 5 días de tratamiento y después cada dos días en los que continuaban tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta la obtención de la respuesta clínica ni en la población por intención de tratar ni en ninguno de los dos subgrupos preespecificados ni en el análisis pot-hoc. Hubo una diferencia de 0,48 días a favor del grupo asignado a 600mg iv de zanamivir frente al de oseltamivir pero no era estadísticamente significativa. Hubo mayor diferencia, aunque no significativa, a favor de zanamivir, en el subgrupo de los tratados con más de 4 días de síntomas (9,8 días hasta respuesta clínica en el grupo de zanamivir 600mg frente a 19 días en el grupo de oseltamivir (p=0,178). No hubo diferencias en mortalidad (en conjunto fallecieron un 7% de los pacientes). La media de estancia

hospitalaria fue de 8 días (1-39), 6 días (1-43) y 7 días (1-39) para el grupo de zanamivir 300mg, 600mg y oseltamivir respectivamente. Sin embargo, hubo más pacientes que requirieron terapia de rescate en los tratados con oseltamivir (3%,2% y 6% para oseltamivir). También hubo un menor tiempo hasta la recuperación del estatus previo a la enfermedad en los tratados con zanamivir. Por último, la proporción de pacientes que requirieron oxigenoterapia o ventilación fue similar, aunque hubo menos pacientes que requirieron soporte ventilatorio en el grupo de zanamivir 600mg.

En definitiva, una mayor proporción de los tratados con 600 mg de zanamivir IV logró una mejor respuesta clínica en comparación con el oseltamivir (87% frente a 77%), entre los que presentaban gripe A especialmente en el subconjunto de ventilación mecánica al inicio (68% frente a 44%). Los criterios de valoración clínicos secundarios (mortalidad del 5-7% para la población de seguridad) y los resultados virológicos (4 días de media hasta no detectar ARN viral en frotis nasofaríngeos) fueron generalmente similares entre los brazos de tratamiento. El resumen de los principales resultados encontrados en este estudio se muestra en la Tabla 2 del Anexo.

Seguridad

El perfil de seguridad de Dectova® se basa principalmente en los datos de un único estudio de fase II y otro de fase III, con respaldo de estudios de fase I, un programa de uso compasivo y las reacciones adversas notificadas de zanamivir inhalado.

En los estudios de fase 2 y 3 no se han identificado problemas de seguridad significativos, ni diferencias clínicamente significativas en los valores de laboratorio o electrocardiogramas que se consideren atribuibles al zanamivir IV. Se notificaron reacciones adversas graves a raíz del tratamiento en 44 (34%) adultos y 15 (21%) pacientes pediátricos/adolescentes, respectivamente, en los estudios de fase 2 (24, 25). En el ensayo clínico aleatorizado de fase 3, se notificaron reacciones adversas graves en el 16% -19% de los pacientes en los grupos de zanamivir IV y oseltamivir, respectivamente (23). Sin embargo, estos se relacionaron principalmente con las complicaciones de la gripe. Se han notificado reacciones de tipo alérgico y reacciones cutáneas graves (incluyendo erupción cutánea, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica) con el uso del producto inhalado comercial. El zanamivir intravenoso se ha utilizado en un número muy limitado de mujeres embarazadas y los datos son insuficientes para determinar su seguridad para las mujeres embarazadas y su descendencia.

Las reacciones adversas notificadas más comunes consideradas como posiblemente o probablemente relacionadas con Dectova® son la elevación de los niveles de alaninaaminotransferasa (2%), el aumento de aspartatoaminotransferasa (1%), lesión hepatocelular (1%) y erupción (1%). La reacción adversa más grave fue la

lesión hepatocelular que fue observada en dos pacientes (<1%).

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas. Las frecuencias de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción(es) adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Edema orofaríngeo Edema facial Reacciones anafilácticas/anafilactoides	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Comportamiento anormal Alucinaciones Delirios	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones Disminución del nivel de conciencia	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuente
Trastornos hepato biliares	Aumento de los niveles de alaninaaminotransferasa (ALT) y/o aspartatoaminotransferasa (AST) Lesión hepatocelular	Frecuente
	Fosfatasa alcalina elevada	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica	No conocida

Valoración del beneficio clínico

Dado que no se demostró la superioridad de zanamivir IV sobre el oseltamivir oral en el único ensayo en fase 3 controlado, los datos disponibles no proporcionan evidencia completa de la eficacia clínica del zanamivir en la población de pacientes con gripe hospitalizados.

Zanamivir está indicado según ficha técnica para el tratamiento de la infección por el virus de la gripe A o B

complicada y potencialmente mortal en pacientes adultos y pediátricos (≥ 6 meses de edad) cuando:

1. Se sabe o se sospecha que el virus de la gripe del paciente es resistente a medicamentos anti-gripales, productos distintos al zanamivir, y / o
2. Otros medicamentos antivirales para el tratamiento de la gripe, incluido el zanamivir inhalado, NO son adecuados para el paciente.

DISCUSIÓN

Con zanamivir se han realizado tres estudios. Uno controlado principal NAI114373, fase III y dos estudios de apoyo NAI 113678 y NAI115215 no controlados. El único estudio que tiene el potencial de evaluar adecuadamente la eficacia de este compuesto es el estudio principal NAI114373 (23) con un brazo de control activo, que corresponde al uso de oseltamivir (75 mg vía oral), considerado un tratamiento estándar para el tratamiento de la gripe no complicada, así como en pacientes hospitalizados por gripe grave con complicaciones. Aunque no hay datos de eficacia de ensayos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con gripe hospitalizados, el oseltamivir se ha recomendado y utilizado durante muchos años. El uso de control con placebo se considera poco ético para este grupo de pacientes, por lo que se apoya el uso de oseltamivir como un comparador activo. La limitación del uso de este comparador es que no se puede hacer ninguna afirmación de eficacia a menos que se demuestre la superioridad. El uso extensivo de oseltamivir se basa en la eficacia demostrada para la gripe no complicada en pacientes ambulatorios, el efecto sobre la carga viral, y los informes de casos y estudios retrospectivos en pacientes con gripe hospitalizados (26).

En este estudio, la variable principal fue el tiempo hasta la respuesta clínica (TTCR) en sujetos con gripe confirmada. Se han utilizado los mismos criterios de valoración para pacientes con gripe hospitalizados para otros medicamentos contra la gripe (27). Adicionalmente, se analizaron otras variables secundarias de eficacia como el análisis combinado de TTCR y el tiempo hasta la mejora en el estado respiratorio, la tasa de mortalidad o el estado funcional, entre otras. Por otro lado, también fue relevante la evaluación virológica tanto de la carga viral como de la presencia de cepas resistentes (18).

Un metaanálisis de 28 ensayos clínicos en fase 1 y 26 en fase 2 (14.628 pacientes, 7.678 en tratamiento y 6.950 en profilaxis), sugirió que el zanamivir puede producir beneficios a los pacientes con gripe y neumonía no verificada, ya que acorta la duración de los síntomas y reducir la frecuencia de síntomas como la tos (28). Esta reducción es pequeña y similar a la observada con oseltamivir (29), lo que equivale a una reducción de los síntomas de poco más de medio día en los adultos, sin un efecto significativo en los niños. Sin embargo, análisis adicionales sugieren que el efecto sobre los síntomas podría explicarse en parte por el uso de medicamentos de alivio,

ya que los síntomas no mejoraron en el brazo de tratamiento en comparación con los síntomas en las personas del grupo de placebo que tomaban medicamentos de alivio. Estos efectos parecían similares para pacientes con y sin gripe.

Oseltamivir, zanamivir, peramivir, laninamivir y baloxavir son los NAI aprobados para una variedad de indicaciones y formulaciones por las diferentes agencias reguladoras. La terapia con oseltamivir oral está aprobada para tratar a pacientes con gripe no complicada tanto por la FDA como por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), aunque no se dispone de información sobre seguridad y eficacia en pacientes hospitalizados (30). Para los pacientes gravemente enfermos, se ha utilizado oseltamivir en dosis dobles en algunos entornos, pero faltan datos sólidos sobre su eficacia y las directrices no recomiendan su uso (31). Un estudio reciente (32) entre pacientes adultos con gripe pandémica que requerían asistencia respiratoria concluyó que el oseltamivir tenía una buena absorción entérica y la dosis de 75 mg dos veces al día alcanzó concentraciones plasmáticas adecuadas, muy por encima de las necesarias para inhibir la actividad de la NA viral. La acumulación de oseltamivir en pacientes con oxigenación por membrana extracorpórea y hemodiafiltración venovenosa continua conduce a un aumento de 4 a 5 veces en los niveles plasmáticos (33). Si la administración oral o enteral de oseltamivir es imposible o su absorción está alterada, se pueden usar NAI administrados por vía intravenosa.(15). Sobre la base del ensayo de NAI114373 (23), la EMA aprobó el uso de 600 mg de zanamivir administrado por vía intravenosa dos veces al día en casos de gripe complicada (15); esta formulación no está aprobada por la FDA y no está incluida en las últimas pautas de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, en sus siglas en inglés). Dada la reciente introducción, hasta la fecha sólo hay unos pocos informes de casos anecdóticos y una pequeña serie de casos de cuatro pacientes de la UCI tratados con zanamivir intravenoso, pero mostraron una alta eficacia y tolerabilidad (34, 35). El zanamivir administrado por vía intravenosa podría representar una opción terapéutica en pacientes gravemente enfermos con infección por el virus de la gripe, no solo cuando no se pueden administrar medicamentos antivirales orales o en aerosol, sino también en el caso poco probable de resistencia al oseltamivir. Una revisión sistemática reciente (36) enfrentó la terapia con peramivir intravenoso versus la terapia con oseltamivir oral demostrando la eficacia del peramivir para reducir la TTCR solo en pacientes ambulatorios, sin diferencias en la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria tanto para pacientes hospitalizados como ambulatorios. Hasta la fecha, las pautas europeas no incluyen la indicación de peramivir administrado por vía intravenosa en dosis diferentes de la administración única de 600 mg en entornos ambulatorios, mientras que las pautas de la IDSA sugieren considerar la administración de un régimen de dosificación de varios días, aunque se desconoce el régimen óptimo.

CONCLUSIÓN

El estudio comparativo en pacientes hospitalizados con gripe mostró que zanamivir 600 mg IV y oseltamivir 75 mg oral tienen resultados similares en cuanto a criterios de valoración clínicos y virológicos. Sin embargo, ninguno de estos fármacos, zanamivir ni oseltamivir, ha sido comparado con placebo en ensayos clínicos aleatorizados, por lo que no se conoce si existe beneficio clínico.

Según el estudio principal de este fármaco (23), el perfil de seguridad del zanamivir IV es similar al del oseltamivir, aunque éste es difícil de evaluar, ya que los pacientes incluidos en el estudio presentaban casos severos de gripe y tenían un alto grado de comorbilidad. La mortalidad es bastante alta, pero se considera asociada a la gravedad de la gripe y, a menudo, relacionado con problemas respiratorios. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco que se observaron fueron diarrea y estreñimiento, además del aumento de las transaminasas. Además, se observaron algunas reacciones hepáticas graves, y casos de arritmias cardíacas y reacciones cutáneas. Aunque la causalidad en esta población gravemente enferma es difícil de evaluar, la asociación con el uso de zanamivir no puede descartarse por completo.

Para considerar si zanamivir, podría ser una opción de tratamiento para pacientes graves con gripe que no puedan recibir oseltamivir, hay que tener en cuenta que existe incertidumbre sobre su beneficio clínico. Al igual que oseltamivir, no se ha comparado con placebo en pacientes hospitalizados con gripe complicada, por tanto, los datos disponibles no proporcionan evidencia sólida de la eficacia clínica del zanamivir en la población de pacientes con gripe hospitalizados.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento **DECTOVA®** (zanamivir) en el tratamiento de la infección por el virus de la gripe A o B complicada y que pueda resultar potencialmente mortal en pacientes adultos y pediátricos (edad ≥ 6 meses).

REFERENCIAS

1. Das K. Antivirals targeting influenza A virus. *Journal of medicinal chemistry* 2012 **55** 6263–6277. (doi:10.1021/JM300455C)
2. Syrjänen RK, Jokinen J, Ziegler T, Sundman J, Lahdenkari M, Julkunen I et al. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccines in preventing laboratory-confirmed influenza in adults: a clinical cohort study during epidemic seasons 2009-2010 and 2010-2011 in Finland. *PloS one* 2014 **9**(9):e108538.(doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0108538)
3. Rajão DS, Pérez, DR. Universal Vaccines and Vaccine Platforms to Protect against Influenza Viruses in Humans and Agriculture. *Frontiers in microbiology* 2018 **9** 123. (doi:10.3389/FMICB.2018.00123)
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Reports Fifth U.S. Human Infection with a Variant Flu Virus for 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/swineflu/spotlights/human-infection-flu-variant.htm>
5. European centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza virus characterisation Summary Europe, May 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterisation-summary-europe-may-2021>
6. European centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza - Annual Epidemiological Report for 2019–2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2019-2020>
7. European centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza - review of recent systematic reviews and meta-analyses. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-neuraminidase-inhibitors-prevention-and-treatment-influenza-review>
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Flu Symptoms & Complications. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/symptoms.htm>
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). People at High Risk For Flu Complications. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>
10. Beigel JH & Hayden FG. Influenza Therapeutics in Clinical Practice—Challenges and Recent Advances. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2021 **11** a038463. (doi:10.1101/CSHPERSPECT.A038463)
11. WHO Model Lists of Essential Medicines. Disponible en: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
12. Hui DS, Lee N, Chan PK, & Beigel JH. The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza. *Antiviral Research* 2018 **150** 202–216. (doi:10.1016/J.ANTIVIRAL.2018.01.002)
13. Yip TF, Selim ASM, Lian I, & Lee SMY. Advancements in Host-Based Interventions for Influenza Treatment. *Frontiers in Immunology* 2018 **9** 1547. (doi:10.3389/FIMMU.2018.01547)
14. Elbahesh H, Gerlach T, Saletti G, & Rimmelzwaan GF. Response Modifiers: Tweaking the Immune Response Against Influenza A Virus. *Frontiers in Immunology* 2019 **10** 809. (doi:10.3389/FIMMU.2019.00809)
15. Uyeky TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, &

- Pavia AT. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases* 2019 **68** e1–e47. (doi:10.1093/CID/CY866)
16. Fietjé EH, Philbert D, Geffen ECG van, Winters NA, & Bouvy ML. Adherence to Oseltamivir Guidelines during Influenza Pandemic, the Netherlands - Volume 18, Number 3—March 2012 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerging Infectious Diseases* 2012 **18** 534–535. (doi:10.3201/EID1803.111351)
17. Canadell L, Martín-Loeches I, Díaz E, Trefler S, Grau S, Yebenes JC, Almirall J, Olona M, Sureda F, Blanquer J, & Rodriguez A. Degree of adherence to recommended antiviral treatment during the pandemic and post-pandemic periods of influenza A(H1N1)pdm09 in 148 intensive care units in Spain. *Medicina Intensiva (English Edition)* 2015 **39** 222–233. (doi:10.1016/J.MEDINE.2015.03.004)
18. European Medicines Agency, Assessment report Dectova, Procedure No. EMEA/H/C/004102/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dectova-epar-public-assessment-report_en.pdf
19. Ficha Técnica Dectova 10 mg/mL solución para perfusión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dectova-epar-product-information_es.pdf
20. Dapat C, Suzuki Y, Saito R, Kyaw Y, Myint YY, Lin N, Oo HN, Oo KY, Win N, Naito M, Hasegawa G, Dapat IC, Zaraket H, Baranovich T, Nishikawa M, Saito T, & Suzuki H. Rare Influenza A (H3N2) Variants with Reduced Sensitivity to Antiviral Drugs - Volume 16, Number 3—March 2010 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerging Infectious Diseases* 2010 **16** 493–496. (doi:10.3201/EID1603.091321)
21. Calfee DP, Peng AW, Cass LM, Lobo M, & Hayden FG. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999 **43** 1616–1620. (doi:10.1128/AAC.43.7.1616)
22. Chan-Tack KM, Kim C, Moruf A, & Birnkrant DB. Clinical experience with intravenous zanamivir under an Emergency IND program in the United States (2011–2014). *Antiviral Therapy* 2015 **20** 561–564. (doi:10.3851/IMP2944)
23. Marty FM, Vidal-Puigserver J, Clark C, Gupta SK, Merino E, Garot D, Chapman MJ, Jacobs F, Rodriguez-Noriega E, Husa P, Shortino D, Watson HA, Yates PJ, & Peppercorn AF. Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2017 **5** 135–146. (doi:10.1016/S2213-2600(16)30435-0)
24. Marty FM, Man CY, Horst C van der, Francois B, Garot D, Máñez R, Thamlikitkul V, Lorente JA, Álvarez-Lerma F, Brealey D, Zhao HH, Weller S, Yates PJ, & Peppercorn AF. Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Zanamivir Treatment in Hospitalized Adults With Influenza: An Open-label, Multicenter, Single-Arm, Phase II Study. *The Journal of Infectious Diseases* 2014 **209** 542–550. (doi:10.1093/INFDIS/JIT467)
25. Bradley JS, Blumer JL, Romero JR, Michaels MG, Munoz FM, Kimberlin DW, Pahud B, DeBiasi RL, Yamamoto G, Roberts G, Hossain M, Shortino D, Yates PJ, Adams B, & Peppercorn A. Intravenous Zanamivir in Hospitalized Patients With Influenza. *Pediatrics* 2017 **140** . (doi:10.1542/PEDS.2016-2727)
26. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Mar CB Del, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, & Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 **2014** . (doi:10.1002/14651858.CD008965.PUB4/MEDIA/CD SR/CD008965/IMAGE_N/CD008965-CMP-001-60.PNG)
27. Tejada S, Campogiani L, Solé-Lleonart C, & Rello J. Alternative Regimens of Neuraminidase Inhibitors for Therapy of Hospitalized Adults with Influenza: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Advances in Therapy* 2020 **37** 2646. (doi:10.1007/S12325-020-01347-5)
28. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, & Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014 **348** . (doi:10.1136/BMJ.G2547)
29. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, & Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014 **348** . (doi:10.1136/BMJ.G2545)
30. Birnkrant D & Cox E. The Emergency Use Authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *The New England journal of medicine* 2009 **361** 2204–2207. (doi:10.1056/NEJMP0910479)
31. Welch SC, Lam SW, Neuner EA, Bauer SR, Bass SN.. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. *Intensive care medicine* 2015 **41** 1365–1366. (doi:10.1007/S00134-015-3816-Z)
32. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern SP et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2010 **182** 357–363. (doi:10.1503/CMAJ.092127)
33. Widmer N, Meylan P, Ivanyuk A, Aouri M, Decosterd LA, Buclin T. Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Therapeutic drug monitoring* 2012 **34** 171–175. (doi:10.1097/FTD.0B013E318248672C)
34. Salata C, Sgarabotto D, Del Vecchio C, Solimbergo E,

- Marini G, Nicolè S et al. Clinical outcomes of patients treated with intravenous zanamivir for severe influenza A(H1N1)pdm09 infection: a case report series. *BMC infectious diseases* 2019 **19** (11) 741-765. (doi:10.1186/S12879-019-4530-1)
35. Mazzitelli M, Garofalo E, Bruni A, Barreca GS, Quirino A, Giancotti A, et al. Severe myocarditis due to influenza A(H1N1)pdm09 viral infection in a young woman successfully treated with intravenous zanamivir: A case report. *Clinical case reports* 2019 **7** 2336–2340. (doi:10.1002/CCR3.2499)
36. Lee J, Park J, Jwa H, Kim YH. Comparison of Efficacy of Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir for the Treatment of Influenza: Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei medical journal* 2017 **58** 778–785. (doi:10.3349/YMJ.2017.58.4.778)

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Jonathan Gómez-Raja. FundeSalud. Junta de Extremadura

Nodo de la red REValMed: Nodo de Antiinfecciosos

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Zanamivir	Oseltamivir	Peramivir
Presentación	10 mg/ml (hidrato) solución para perfusión	Capsulas de 30-40-75 mg	10 mg/ml (base anhidra) solución para perfusión
Posología	600 mg dos veces al día de 5 a 10 días (recomendado 6 días)	75 mg durante 10 días posteriores a la aparición de síntomas	Una sola dosis intravenosa en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas gripales
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos	Trastornos del sistema Inmunológico Trastornos psiquiátricos Trastornos del sistema nervioso Trastornos gastrointestinales Trastornos hepato biliares Trastornos de la piel y del tejido Subcutáneo	Infecciones e Infecciones Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos del sistema inmunológico Trastornos psiquiátricos Trastornos del sistema nervioso Trastornos oculares Trastornos cardiacos Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos gastrointestinales Trastornos hepato biliares Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos del sistema inmunario Trastornos del metabolismo y de la nutrición Trastornos psiquiátricos Trastornos del sistema nervioso Trastornos oculares Trastornos cardiacos Trastornos gastrointestinales Trastornos hepato biliares Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Trastornos renales y urinarios Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Utilización de recursos	En los casos de aparición de resistencias o no indicación	Administración oral	Una sola inyección

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT						
	Zanamivir IV 300 mg N (163)	Zanamivir IV 600 mg N (162)	Oseltamivir IV 600 mg N (163)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal						
Mediana del tiempo de respuesta crítica (TTCR), días	5,87	5,14	5,63	-0,73 (-1,79, 0,75)	0,2496	--
Combinación de estabilización de los signos vitales o alta hospitalaria				-0,48 (-2,11, 0,97)	0,3912	
Resultados secundarios						
Mortalidad**	10 (6,13%)	12 (7,40%)	10 (6,13%)	nd	nd	nd
Duración de la hospitalización Mediana de los días de hospitalización	10	8	9	nd	nd	nd
Duración de la ventilación Media de días con ventilación	9 (n=46)	5,2 (n=37)	8,2 (n=50)	nd	nd	nd
* NNT solo se expone en la tabla solo si $p < 0,05$ ** Mortalidad a los 28 días de finalizar tratamiento nd: no determinado						