

# PËRMBLEDHJE SISTEMATIKE DHE VLERËSIMI EKONOMIK I BARNAVE ANTIVIRALE PËR TRAJTIMIN E GRIPIT

SESIŁA ÇIBUKU, DHIMITËR KRAJA, ARJAN HARXHI\*

## Summary

### ANTIVIRAL DRUGS FOR THE TREATMENT OF INFLUENZA: A SYSTEMATIC REVIEW AND ECONOMIC EVALUATION

**Objectives:** The objective of this review is to evaluate the clinical effectiveness (including adverse events) and cost-effectiveness of antivirals for the treatment of naturally acquired influenza. This evaluation considers these issues for at-risk and otherwise healthy populations.

**Methods:** Systematic reviews of the evidence on the clinical effectiveness and cost-effectiveness of antivirals for the treatment of influenza were undertaken. Data for the review were sought systematically from different electronic databases such as MEDLINE, EMBASE, etc. Literature searches yielded 1061 references, and 18 potentially relevant full papers were retrieved and screened.

**Results:** This review focused on the NIs, oseltamivir and zanamivir, they were found to be effective in reducing symptom duration, as measured by time to alleviation of symptoms and/ or time to return to normal activity. In healthy adults, zanamivir reduced the median duration of symptoms by between approximately 0.5 and 1 day and oseltamivir by between 0.5 and 1.5 days; the median reduction in the time taken to return to normal activity was about 0.5 days with antibiotic use, with both zanamivir and oseltamivir resulting in statistically significant reductions in antibiotic use. Within each of the separate at-risk populations considered, zanamivir appeared to be the optimal NI treatment based on cost-effectiveness considerations. In contrast, oseltamivir was considered the optimal NI treatment for healthy populations (both adults and children).

Virusi i gripit (influenca A dhe B) shkakton një sëmundje akute, febrile dhe respiratore. Shpërthimet e gripit ndjekin një model stinor, përqëndrohen kryesisht në dimër dhe e ndryshojnë ashpërsinë me kalimin e viteve. Simptomat përfshijnë ethe, kollën, kongestionin e hundës, dhimbjen e kokës, djegjen e fytit, lodhjen, si dhe dhimbjet e artikulacioneve dhe muskujve. Individët e shëndoshë e konsiderojnë gripin si një sëmundje vet-kufizuese, simptomat e së cilës largohen brenda një jave.

Sëmundja e gripit varion sipas njerëzve, megjithatë kjo sëmundje zgjat më shumë dhe zhvillon komplikacione më të rënda tek të moshuarit, tek të sëmurët kronikë dhe tek pacientët e imunokompromentuar (pacientët që vuajnë nga sëmundje kronike respiratore, diabeti, sëmundje kronike të zemrës, etj). Gripi shkakton komplikacione

të rënda tek pacientët e "riskuar" duke rrezikuar deri në vdekjen e tyre. Politikat e tanishme i rekomandojnë pacientët me risk të lartë të vaksinohen kundër gripit çdo vit. Në periudhat e raportimit të gripit në komunitet, udhërrëfyes të ndryshëm ndërkombëtar siç është ai i OBSH etj, rekomandojnë përdorimin e antiviralëve.

Amantadina (Lysovir ose Symmetrel, Alliance Pharmaceuticals), e liçencuar për përdorim profilaktik gjatë shpërthimeve të influencës A, përdoret nga moshat mbi 10 vjeç dhe kryesisht nga grupe të caktuara (psh: të pa-imunizuarit dhe punonjësit e kujdesit shëndetësor).

Oseltamivir (Tamiflu, Hoffman-La Roche Pharmaceuticals), i aprovuar nga FDA në Nëntor 2000, përdoret në trajtimin e influencës A dhe B nga moshat mbi 12 vjeç.

Zanamivir (Relenza, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals), i liçencuar për trajtimin e influencës A dhe B nga moshat mbi 12 vjeç, përdoret brenda 48 orëve të shfaqjes së simptomave.

Ky material ofron një shqyrtim të përditësuar të dëshmimeve të efektshmërisë klinik dhe kosto-efektshmërisë së antiviralëve (oseltamivir, zanamivir dhe amantadinë) në trajtimin e gripit.

### Objektivat

Objektivi i përmbledhjes është vlerësimi i efikasitetit klinik (përfshirë efektet anësore) dhe kosto-efektshmërinë e përdorimit të antiviralëve në trajtimin e gripit sezonal, jo atë pandemik.

### Metodat

U grumbulluan të dhëna sistematike të efektshmërisë klinike dhe kosto-efektshmërinë së antiviralëve në trajtimin e gripit. Të dhënat u përftuan nga databaza të ndryshëm si psh MEDLINE, EMBASE, etj. Kërkimet mbulojnë periudhën Tetor 2001 - Nëntor 2010. U identifikuan 18 punime që vlerësonin përdorimin e inhibitorëve të neuroaminidazës (IN) gjatë gripit, nga të cilat 8 ishin studime klinike të randomizuara me grup kontrolli. Në këto punime janë krijuar modele të pavarura ekonomike, të cilat vlerësojnë kosto-efikasitetin e oseltamivir dhe zanamivir (IN) në trajtimin e gripit, krahasuar me trajtimin standart pa antiviralë. Kostot përfshinin blerjen e INs dhe kostot e manaxhimit të komplikacioneve dytësore. Të ardhurat u vlerësuan duke përdorur QALYs (quality-adjusted life year), komplikacionet dhe mortalitetin prematur si pasojë e komplikacioneve dytësore. Vlerësimet kosto-efikasitet për trajtimin e gripit iu referuan pesë nëngrupeve të veçanta: (1) fëmijë të shëndoshë të grupmoshës 1-14 vjeç, (2) fëmijë të riskuar të grupmoshës 1-14 vjeç, (3) adult të shëndoshë të grupmoshës 15-64 vjeç, (4) adult të riskuar të grupmoshës 15-64 vjeç dhe të moshuar mbi 65 vjeç (5,6,7,8,9,10,11).

### Rezultatet

Rezultatet e efektshmërisë klinike:

Nga të gjitha punimet e shqyrtuara u përjashtua amantadina, si pasojë e mungesës së provave dëshmuese të efikasitetit të saj, cilësia e të cilit është më i dobët se i antiviralëve të tjerë, gjë që bën përjashtimin e amantadinës nga terapia e gripit.

Zanamivir dhe oseltamivir janë të efektshëm në pakësimin e kohëzgjatjes së simptomave të gripit, matur kjo sipas kohës së nevojshme për rikthim në aktivitet normal, ndërsa përmasat e efekteve tek pacientët adultë ishin të vogla dhe të parëndësishme klinikisht. Tek adultët e shëndoshë, zanamivir pakësoi

kohëzgjatjen mesatare të simptomave me rreth 0.5-1 ditë, ndërsa oseltamivir e pakësoi me rreth 0.5-1.5 ditë. Koha mesatare e rikthimit në aktivitet normal u pakësua me 0.5 ditë me zanamivir, ndërsa oseltamivir e pakësoi me 1.5-2.5 ditë.

Përmasat e efekteve dhe kohëzgjatja e simptomave ishte më e lartë tek nëngrupet e riskuara, ndonëse ka ende paqartësi mbi këto rezultate. Përgjithësisht, pakësimi i kohëzgjatjes mesatare të simptomave ishte 1-2 ditë me zanamivir dhe 0.5-0.75 ditë me oseltamivir. Koha mesatare e rikthimit në aktivitet normal u pakësua me 1-2 ditë me zanamivir dhe 0.75-2.5 ditë me oseltamivir. Vihet re se koha e rikthimit në veprimtari normale është dukshëm më e gjatë se koha e zhdukjes së simptomave. Krahasuar me placebo të dy antiviralët ishin 100% më i efektshëm, oseltamivir pati probabilitet më të lartë suksesi tek adultët e shëndoshë, ndërsa zanamivir ishte më i suksesshëm tek popullatat në risk. Dallimet mes dy antiviralëve ishin thuajse të papërfillshme kur u krahasuan me placebo, lidhur me efektet anësore apo me shkallën e komplikacioneve. Të dhënat më të rëndësishme u përftuan nga krahasimi i përdorimit të antiviralëve me antibiotikët, ku u pa se zanamivir dhe oseltamivir rezultuan në simptoma statikisht më të pakta, se sa simptomat e rezultuara nga përdorimi i antibiotikëve.

### Rezultatet e kosto-efektshmërisë

Përgjithësisht, përlllogaritjet ishin më të favorshme për popullatat në risk (përfshirë adultët dhe fëmijët e sëmurë kronikë, si dhe të moshuarit) krahasuar me popullatat e shëndosha. Zanamivir u konsiderua më kosto-efikas në popullatat në risk, ndërsa oseltamivir u konsiderua më kosto-të efektshme në popullatat e shëndosha (adultë dhe fëmijë të shëndoshë). Në terma absolut, dallimet në kosto dhe të ardhura mes zanamivir dhe oseltamivir janë të vogla.

### Rezultatet e efektshmërisë

Oseltamivir

Trajtimi: 75 mg dy herë në ditë për 5 ditë, pakësoi kohëzgjatjen mesatare të simptomave me 1.38 ditë për adultët e shëndoshë, 0.5 ditë për pacientët me risk të lartë, 1.5 ditë për fëmijët.

Parandalimi: 75 mg një herë në ditë për 6 javë, pakësoi me 70-90% riskun e zhvillimit të influencës.

Zanamivir

Trajtimi: 10 mg dy herë inhalacione në ditë për 5 ditë, pakësoi kohëzgjatjen mesatare të simptomave me 1.26 ditë për adultët e shëndoshë, 1.99 ditë për popullatat me risk, 1.3 ditë për fëmijët (me risk ose të shëndoshë).

Parandalimi: 10 mg inhalacion një here në ditë për 6 javë e pakësoi me 70-90% riskun e zhvillimit të influencës.

Vlerësimi ekonomik në £ (paund), u bazua në rritjen e kostove për QALY (vitet e jetës me cilësi të përmirësuar).

Trajtimi me oseltamivir:

£19,015 per QALY për adultët e shëndoshë.

£22,502 per QALY për popullatat me risk.

£19,461 per QALY për fëmijët.

Trajtimi me zanamivir:

£31,529 per QALY për adultët e shëndoshë.

£17,289 per QALY për popullatat me risk.

£30,825 per QALY për fëmijët.

### Diskutim

Rezultatet e përmbledhjes sistematike tregojnë se trajtimi i adultëve dhe fëmijëve, pa probleme të mëparëshme shëndetsore, me zanamivir dhe oseltamivir redukton kohëzgjatjen e simptomave nga 0.4 deri 1 ditë, si dhe jep një reduktim relativ prej 29-43% të gjasave për komplikacione që kërkojnë përdorimin e antibiotikëve, kur ato jepen brenda 48 orëve të para

të fillimit të simptomave. Ende nuk ka të dhëna të forta në lidhje me komplikacionet e rënda që kërkojnë shtrim në spital apo që shkaktojnë vdekje. Gjithashtu, nuk ka të dhëna në lidhje me përdorimin e inhibitorëve të neuraminidazës për parandalimin e gripit tek fëmijet si dhe të moshuarit që qëndrojnë në qendra rezidenciale (12,13,14,15,16,17,18).

### Përfundimi

Si përfundim, mund të themi se të dhënat nga studimet klinike të randomizuara mbështesin faktin e efektshmërisë të përdorimit të oseltamivir dhe zanamivir në trajtimin dhe parandalimin e gripit. Gjithashtu, përdorimi i INs në popullatat në risk u pa se ishte një përjasje kosto-te efektshme në trajtimin e gripit.

Fushat kryesore të pasigurisë ende të pazgjidhura janë: si ndikon trajtimi me INs në shkallën e komplikacioneve, në hospitalizim dhe në mortalitetin e gripit, pasiguria lidhur me përmasat e efekteve të antiviralëve në popullatat me risk, efektshmëria relative e secilit antiviral, probabiliteti se pacienti vuan vërtetë nga gripi e jo nga ndonjë sëmundje tjetër dhe impakti i saj në kosto- efektshmërinë e INs.

### BIBLIOGRAFIA

1. **Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ.** Textbook of influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998.
2. **Cochran K, Maasasab H, Tsunoda A, Berlin BS.** Studies on the antiviral activity of amantadine hydrochloride. Ann NY AcadSci 1965;130:432-9.
3. **Tsunoda A, Maasab HF, Cochran KW, Eveland WC.** Antiviral activity of alpha-methyl-1-admantanemethylamine hydrochloride. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1965; 5:553-60.
4. **Hayden F, Hoffman H, Spyker D.** Differences in side effects of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride relate to differences in pharmacokinetics. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1983;23:458-64.
5. National Institute for Clinical Excellence. Technology appraisal guidance No 58. London: NICE, 2003. [www.nice.org.uk/pdf/58\\_Flu\\_fullguidance.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/58_Flu_fullguidance.pdf) (accessed 24 Apr 2003).
6. **Burls A, Clark W, Stewart A, Preston C, Bryan S, Jefferson T, et al.** Zanamivir for the treatment of influenza in adults. Health Technology Assessment 2000;6. (No 9).
7. **Husereau DR, Brady B, McGreer A.** Oseltamivir for the treatment of suspected influenza: a clinical and economic assessment. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2001.
8. **Brady B, McAuley L, Shukla VK.** Economic evaluation of zanamivir for the treatment of influenza. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2001.
9. **Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D.** Neuraminidase inhibitors for preventing and

- treating influenza in healthy adults. 2000. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001265.
10. **Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al.** Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? *Control Clinical Trials* 1996;17:1-12.
11. **Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR.** Systematic review and economic decision modeling for the prevention and treatment of influenza A and B. NICE Assessment Report 2002. Available at [www.nice.org.uk/pdf/influenzaassrep.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/influenzaassrep.pdf).
12. **Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF.** Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354:1896-900.
13. **Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F.** Methods for metaanalysis in medical research. Chichester: Wiley, 2000.
14. **Monto AS, Webster A, Keene O.** Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza a and b: pooled efficacy analysis. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1999;44:23-9.
15. **Lalezari J, Camion K, Keene O, Silagy C.** Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001;161:212-7.
16. **Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al.** Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:1845-50.
17. **Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al.** Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Paediatric Infect Dis J* 2001;20:127-33.
18. **Simpson EH.** The interpretation of interaction in contingency tables. *J R Stat Soc Series B* 1951;13:238-41.