

"Año de la Consolidación del Mar de Grau"

"Año de la Conmemoración del Octogésimo Aniversario de la Creación de la Seguridad Social en el Perú"

CARTA N° 981-IETSI-ESSALUD-2016

Lima, **05 JUL 2016**

Doctora
MILAGROS SANCHEZ TORREJON
Gerente Central de Prestaciones de Salud
Presente.-

Asunto: Autorización de Uso de Oseltamivir en EsSalud

Referencia: a) Carta N° 1279-GCPS-ESSALUD-2016
b) Informe Técnico N° 081-SDEPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2016

De mi consideración:

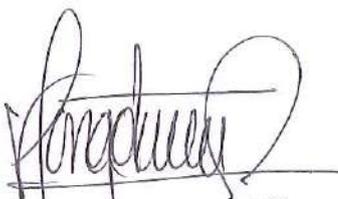
Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente y en atención al documento de la referencia, remitirle el Informe Técnico N° 081-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-ESSALUD-2016, elaborado por el equipo técnico de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, el mismo que evalúa el uso de Oseltamivir en EsSalud, y en base al cual este Despacho APRUEBA el uso del producto farmacéutico OSELTAMIVIR en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud-ESSALUD, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico institucional, considerando lo normado por la Autoridad Nacional en Salud, a través de la Guía Técnica de "Atención de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en pacientes con Influenza" del MINSA, aprobada mediante Resolución Ministerial N° 503-2010/MINSA, y de acuerdo al numeral 8.15 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Asimismo, se recomienda que la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, a través del área responsable de Vigilancia Epidemiológica de Influenza y otros virus respiratorios en EsSalud establezca un Plan de Atención de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en pacientes con Influenza, en el que delimite claramente lo relacionado al uso del medicamento Oseltamivir en los usuarios del Seguro Social de Salud, considerando las condiciones de uso, población estimada a coberturar, estudio de posibilidades de mercado y su aplicabilidad en los establecimientos de salud de EsSalud.

Por último, se recomienda hacer uso de la Directiva N° 003-IETSI-2016, "Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos no Incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud", en donde, su numeral 8.7 contempla un mecanismo que permite autorizaciones anuales de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, en la cantidad máxima necesaria por el periodo máximo de un (01) año.

Sin otro particular, me despido de ustedes.

Atentamente,



Dr. VICTOR ALEJANDRO DONGO ZEGARRA
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)
EsSalud

www.essalud.gob.pe

VADZ/FAFS
NIT 7208-2016-32
P. 306

Av. Domingo Cueto N° 120
Jesús María
Lima 11 - Perú
T.: 265-6000 / 265-7000

"Año de la consolidación del Mar de Grau"
"Año de la Conmemoración del Octogésimo Aniversario de la Creación de la Seguridad Social en el Perú"

INFORME TÉCNICO N° 01 -SDEPFyOT- DETS-IETSI-ESSALUD-2016

A : **Dr. Fabian A. Fiestas Saldarriaga**
Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ASUNTO : Evaluación de Uso en EsSalud de Oseltamivir 75mg cápsula.

REFERENCIA : Carta N° 1279-GCPS-EsSalud-2016

FECHA : Lima, 14 de junio del 2016

Tengo el agrado de dirigirme a usted a fin de saludarlo cordialmente y en atención al asunto, le informo lo siguiente:

I. ANTECEDENTES

- 1.1 Mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656 – PE – ESSALUD - 2014, de fecha 31 de diciembre del 2014, se aprobó la Estructura Orgánica y el Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud - ESSALUD, y en su numeral 7 del Art °9 se considera al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación - IETSI como uno de los órganos desconcentrados que integran ESSALUD,
- 1.2 Mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N°152-PE-ESSALUD-2015, de fecha 23 de febrero del 2015, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Cuya naturaleza es definida como responsable de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación en la institución.
- 1.3 En el numeral d) del artículo 5° del Reglamento de Organización y funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), el Instituto tienen entre sus funciones generales "d) Evaluar de forma sistemática y objetiva las tecnologías sanitarias aplicadas para la salud, basándose en evidencia científica, teniendo en cuenta aspectos de seguridad, eficacia, efectividad, eficiencia e impacto económico en ESSALUD".
- 1.4 Mediante Resolución Ministerial 399-2015/MINSA, del 25 de junio del 2015, se aprobó el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud, el que contempla una selección de variedad limitada de medicamentos esenciales que permiten mejorar la calidad de atención, la gestión de los medicamentos y el aprovechamiento adecuado de los recursos sanitarios.
- 1.5 Mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N°1-IETSI-ESSALUD-2015, del 05 de agosto del 2015 aprueba la "Normativa de uso del Petitorio Farmacológico de ESSALUD".
- 1.6 Mediante Resolución de Gerencia General N° 944-GG-ESSALUD-2011, de fecha 17 de junio del 2011, se aprobó el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, el que contienen todos los productos farmacéuticos que ESSALUD dispone.
- 1.7 Mediante Resolución Ministerial N° 503-2010/MINSA, del 22 de Junio del 2010, se aprobó la "Guía de Atención de Insuficiencia Respiratoria Aguda en Pacientes con Influenza", la cual tiene ámbito de aplicación nacional y el cumplimiento de sus disposiciones de aplicación obligatoria en todos los establecimientos del Sector Salud a



nivel nacional: Ministerio de Salud, Essalud, Sanidad de las Fuerzas Armadas, Sanidad de la Policía Nacional del Perú, Gobiernos Regionales, Gobiernos locales, Clínicas y otros del subsector privado para la prevención, diagnóstico y manejo de los pacientes con infección respiratoria aguda por virus de influenza que requieran ventilación mecánica en áreas críticas.

- 1.8 Mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 14-IETSI-ESSALUD-2016, del 11 de mayo del 2016, se aprueba la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, "Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No Incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD".
- 1.9 Carta N°1279-GCPS-ESSALUD-2016, donde la Gerencia Central de Prestaciones de Salud solicita al IETSI la evaluación del uso en ESSALUD de Oseltamivir 75mg. Mediante este documento remite el Informe Técnico N° S/N – OIIS-GCPS-EsSalud-2016/YSU, el que brinda mayor información sobre lo solicitado.

II. ANÁLISIS

- 2.1. El IETSI, tiene dentro de sus funciones, "elaborar y evaluar normas y lineamientos para la incorporación, uso, salida o cambio de productos farmacéuticos y procedimientos y conocimientos que constituyan tecnologías sanitarias, basándose en la evidencia científica, teniendo en cuenta aspectos de seguridad, eficacia, efectividad, eficiencia, utilidad, costo-efectividad e impacto económico en ESSALUD".
- 2.2. De acuerdo al Informe Técnico N° S/N – OIIS-GCPS-EsSalud-2016/YSU se informa que actualmente se viene registrando en el país el incremento de notificaciones y muertes asociadas con Influenza, ante lo cual es necesario fortalecer los procesos de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios en la población asegurada. Por lo que, una de sus recomendaciones es remitir una comunicación formal al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) y Central de Abastecimiento de Bienes Estratégicos (CEABE) a fin de realizar las acciones pertinentes para garantizar el acceso al tratamiento para pacientes con Influenza, IRAG según lo dispuesto en la Guía de Atención de Insuficiencia Respiratoria Aguda en pacientes con Influenza, aprobada con Resolución Ministerial N° 503-2010/MINSA.
- 2.3. Según lo establecido en la "Normativa de uso del Petitorio Farmacológico de ESSALUD" vigente es el IETSI el encargado de proponer a la Autoridad Sanitaria Nacional la inclusión, exclusión o modificación del uso de un producto farmacéutico en el PNUME o Listas Complementarias.
No obstante, visto la necesidad de oportunidad de respuesta a lo solicitado y que esta procede de la Oficina de Inteligencia e Información Sanitaria de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, se ha procedido a evaluar lo solicitado en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, "Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No Incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD", cuyo numeral 8.15 establece *"En el caso de las solicitudes de uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD para Prioridades o Intervenciones Sanitarias de carácter nacional propuestas por las Gerencias o unidades orgánicas a cargo de las mismas, éstas deben ser presentadas ante el IETSI para su evaluación..."*
- 2.4. De acuerdo al numeral 6.13 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, la autorización de medicamentos no considerados en el PNUME también puede ser dada a las Intervenciones Sanitarias, no requiriendo que la solicitud sea evaluada por un Comité Farmacoterapéutico.
- 2.5. Dentro de la Guía Técnica de "Atención de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en pacientes con Influenza" del MINSA, se estandarizan los procedimientos de manejo de



los pacientes con Influenza que cursan con formas graves de la enfermedad, fundamentalmente por Insuficiencia Respiratoria Aguda que requieren Ventilación Mecánica. Oseltamivir se encuentra dentro de los requerimientos para la atención de los pacientes que desarrollan Insuficiencia Respiratoria Aguda por Virus de Influenza como terapia antiviral. Las consideraciones de Uso de Oseltamivir están establecidas en pacientes pediátricos con Neumonía Grave por Influenza en pacientes pediátricos, Neumonía grave con insuficiencia respiratoria aguda por virus de influenza en el paciente pediátrico, Neumonía grave por Influenza del adulto, Neumonía grave con Insuficiencia respiratoria aguda por virus de influenza en el paciente adulto, Lesión pulmonar aguda (LPA) y Síndrome de Distres Respiratorio agudo (SDRA) por virus de Influenza.

- 2.6. A pesar de estar considerado Oseltamivir dentro de la Guía Técnica "Atención de Insuficiencia Respiratoria Aguda en Pacientes con Influenza" del MINSA, en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales y en el Petitorio Farmacológico de EsSalud no se encuentra incluido dicho medicamento.
- 2.7. Oseltamivir se encuentra considerado dentro de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales 2015 de la OMS en el capítulo 6 medicamentos anti-infecciosos y en el punto 6.4.3 otros antivirales. Se encuentra bajo las presentaciones de cápsulas de 30, 45 y 75mg (como fosfato) y en solución oral 12mg/ml. La indicación de uso es enfermedad complicada o potencialmente severa debido a infección por el virus de la Influenza confirmada o sospechosa, de acuerdo con las guías de tratamiento de la OMS.¹
- 2.8. Según la Food and Drug Administration (FDA), Oseltamivir tiene aprobación de uso en el año 1999 para las indicaciones de tratamiento de la gripe aguda, influenza sin complicaciones en pacientes de 2 semanas de edad y ancianos que están sintomáticos por más de 2 días y además como profilaxis de influenza en pacientes de 1 año y en ancianos.
- 2.9. En el Perú, el principio activo Oseltamivir se comercializa bajo la forma farmacéutica de cápsulas y especificación técnica de 75mg. Cuenta con 6 registros sanitarios vigentes y con los nombres comerciales de Oselta, Roxid, Tamiflu y Tisvotal, pertenecientes a los laboratorios Quimfa Perú SAC, Roche Farma SA y Roemmers SA.
- 2.10. En el año 2009 se produjo la Pandemia por el virus H1N1, por lo que el Ministerio de Salud establece la Resolución Ministerial N° 326-009/MINSA en la cual se establece un plan de contingencia y mitigación. Es por ello que la DIGEMID hace una provisión del medicamento Oseltamivir por 106,372 tratamientos; los cuales fueron adquiridos por donación de OPS, compra a proveedores nacionales y compra a OPS; las cuales fueron distribuidos a diferentes hospitales del MINSA.²
- 2.11. Respecto a la evidencia científica que evalúa la eficacia y seguridad del Oseltamivir, se ha encontrado lo siguiente:

UpToDate: Treatment of seasonal influenza in adults. April 2016

La terapia antiviral con un inhibidor de la neuroaminidasa puede acortar la duración de los síntomas de la gripe por aproximadamente un día y medio a 3 días. En la mayoría de los estudios se ha encontrado que el beneficio es mayor cuando se administra la medicación dentro de las primeras 48 horas y en pacientes que tienen fiebre como presentación de los síntomas.

¹ World health Organization (WHO). Model List of Essential Medicines. 19th list, April 2015.

² INFLUENZA A H1N1: Descripción, Tratamiento y Suministro de Antivirales. Digemid. Q.F. Gustavo Granados Cairampoma

Las recomendaciones de manejo son similares a los del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los Estados Unidos (ACIP), al Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y acorde a la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA). El tratamiento de iniciarse lo más pronto posible, siendo las poblaciones objetivos para el tratamiento aquellas con enfermedad grave, es decir que requieran hospitalización o exista evidencia de infección en el tracto respiratorio inferior y además en pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones (mayores de 65 años, embarazadas o puérperas de hasta dos meses o pacientes con ciertas condiciones médicas específicas).

El oseltamivir se administra por vía oral y está disponible en forma de cápsulas o polvo para suspensión. Tiene buena biodisponibilidad y se distribuye ampliamente en el organismo. La evidencia encontrada ha demostrado acortar la duración de los síntomas de la gripe en aproximadamente un día y reducir la duración de la excreción del virus del cuerpo. Algunos estudios también han demostrado que el Oseltamivir reduce la gravedad de la enfermedad y las tasas de complicaciones, los ingresos hospitalarios (1.1%) y la duración de la hospitalización.

Los metaanálisis han encontrado resultados contradictorios con respecto al impacto de Oseltamivir en la reducción de las complicaciones del tracto respiratorio bajo en personas sanas. La razón de ello es que algunos ensayos evaluaron pacientes con enfermedad de influenza probable, mientras que otros limitaban su análisis a aquellos pacientes que tenían confirmación laboratorial. La inclusión de pacientes con enfermedad por influenza probable conduce a una subestimación de los beneficios del Oseltamivir debido a que no tiene actividad contra otros virus diferentes que producen gripe. Como ejemplo de ello, un metaanálisis publicado en el 2011 analizó los resultados de 11 ensayos rdbdomizados que concluyó que Oseltamivir redujo el riesgo de las complicaciones en las vías respiratorias inferiores en un 28% de los pacientes en general (IC95%: 11% - 42%) y de 37% en los pacientes con infección por influenza confirmada (IC95%: 18% - 52%).

En el 2015 se publicó un metaanálisis que evaluó todos los ensayos aleatorios publicados y no publicados para el tratamiento de influenza en adultos, el cual fue patrocinado por el fabricante de Oseltamivir. Este metaanálisis incluyó los datos de 9 ensayos que tuvo una población total de 4328 adultos. En la intención a tratar de la población de pacientes con gripe confirmada por laboratorio se encontró una reducción significativa en el tiempo hasta el alivio de todos los síntomas en el grupo de Oseltamivir en comparación con el placebo (proporción de tiempo 0,79; IC del 95% 0,740.85; la mediana del tiempo hasta el alivio de los síntomas fue 97,5 frente a 122,7 horas). Encontrándose además que Oseltamivir no confiere ningún beneficio en pacientes sin infección por gripe confirmada.

La Guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009³

La guía fue publicada en el año 2009 y realiza una evaluación de Amantadina, Oseltamivir y Zanamivir para el tratamiento de la Influenza. Esta evaluación encontró 16 ensayos clínicos relacionados con Oseltamivir que incluía poblaciones adultos sanos y "de riesgo" como niños y ancianos. El periodo de seguimiento fue de 10 a 28 días. Los resultados fueron medidos como el tiempo hasta el alivio de los síntomas y tiempo para volver a la actividad normal. En general, se observó que Oseltamivir disminuye la mediana del tiempo hasta el alivio de los síntomas de 0.68 días (IC 95%: 0.41 - 0.95) y disminuyó la mediana del tiempo para volver a la actividad normal en 1.32 días (IC 95%: 0.91 - 1.73). Sobre los efectos adversos graves, en general no hay diferencia entre los efectos secundarios encontrados en las diferentes poblaciones con el uso del medicamento y placebo.

³ National Institute for Health and Clinical Excellence. (NICE) Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza. February 2009.

British Medical Journal 2014

En abril del 2014 se publicó una revisión sistemática sobre los informes de los estudios clínicos, que tuvo como objetivos describir los beneficios y daños potenciales del Oseltamivir. Los resultados obtenidos de la Agencia Europea de Medicamentos y Roche, fueron 83 ensayos clínicos. Se incluyeron 23 ensayos en fase 1 y 20 ensayos en fase 2. De los ensayos de tratamiento en adultos, se encontró que Oseltamivir redujo el tiempo hasta el alivio de los síntomas de 16,8 horas (95% IC: 8,4 a 25.1 horas, $p < 0,001$). No hubo ningún efecto en los niños con asma, pero hubo un efecto en los niños por lo demás sanos (diferencia media 29 horas, 95% IC 12 a 47 horas, $p = 0,001$). En los ensayos de tratamiento no hubo diferencia en los ingresos hospitalarios en los adultos (riesgo diferencia de 0,15%, IC 95% -0.91% a 0.78%, $P = 0,84$) y hubo escasez de datos en los niños y en profilaxis. En los ensayos de tratamiento para adultos, no hubo una reducción significativa en el riesgo de bronquitis no verificada, otitis media, sinusitis, o cualquier complicación clasificada como grave o que llevara al retiro del estudio.

Oseltamivir en el tratamiento de adultos aumentaron el riesgo de náuseas (diferencia de riesgo 3,66%, 0,90% a 7,39%; número necesario a tratar para producir el daño (NND) 28, 95% IC 14 a 112) y vómitos (4,56%, 2,39% a 7,58%; 22, 14-42). En el tratamiento de los niños, los vómitos inducidos Oseltamivir (5,34%, 1,75% a 10.29%; 19, 10-57).

En estudios de profilaxis, Oseltamivir aumenta el riesgo de trastornos psiquiátricos (diferencia de riesgo 1,06%, 0,07% a 2,76%; NNTD 94, de 36 a 1538) y hubo un efecto dosis-respuesta de los eventos psiquiátricos. Además aumenta el riesgo de dolores de cabeza durante el tratamiento (diferencia de riesgo 3,15%, 0,88% a 5,78%; NNTD 32, de 18 a 115), eventos renales (0,67%, -0,01% a 2,93%), y náuseas mientras se recibe el tratamiento (4,15%, 0,86% a 9,51%; NNTD 25, 11 a 116).

III. CONCLUSIONES

- 3.1. Se procedió a evaluar la autorización de uso de oseltamivir en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, "Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No Incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD", cuyo numeral 8.15 establece *"En el caso de las solicitudes de uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD para Prioridades o Intervenciones Sanitarias de carácter nacional propuestas por las Gerencias o unidades orgánicas a cargo de las mismas, éstas deben ser presentadas ante el IETSI para su evaluación..."*
- 3.2. La Guía Técnica de "Atención de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en pacientes con Influenza" del MINSA, aprobada mediante Resolución Ministerial N° 503-2010/MINSA, del 22 de junio del 2010 y en cuyo ámbito de aplicación se incluye a ESSALUD, estandariza los procedimientos de manejo de los pacientes con Influenza, teniendo a Oseltamivir como una terapia antiviral reservada sólo para las formas graves de la enfermedad.
- 3.3. Oseltamivir se encuentra considerado dentro de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Sin embargo, no se encuentra incluido dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales ni dentro del Petitorio Farmacológico de ESSALUD.
- 3.4. Por lo expuesto, se considera procedente la aprobación del uso de Oseltamivir como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, considerando lo normado por la Autoridad Nacional en Salud y de acuerdo al numeral 8.15 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

IV. RECOMENDACIÓN

- 4.1. La Gerencia Central de Prestaciones de Salud, a través del área responsable de Vigilancia Epidemiológica de Influenza y otros virus respiratorios en EsSalud debe establecer un Plan de Atención de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en pacientes con Influenza, en el que delimite claramente lo relacionado al uso del medicamento Oseltamivir en los usuarios del Seguro Social de Salud, considerando las condiciones de uso, población estimada a cubrir, estudio de posibilidades de mercado y su aplicabilidad en los establecimientos de salud de EsSalud.



Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente,

MARIBEL MARILU CASTRO REYES
Subsecretaría de Evaluación de Productos Farmacéuticos
y Otras Tecnologías Sanitarias
Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
IETS - ESSALUD