



fimp  Federazione
Italiana
Medici *Pediatr*i

FIRENZE, 15 DICEMBRE 2018
STARHOTELS MICHELANGELO



INFLUENZA PERCHE' AMMALARSI?





**I DUBBI SU SICUREZZA ED EFFICACIA
DELL'OSELTAMIVIR: UNA PARTITA ANCORA
APERTA**

Dott. Stefano Prandoni

LE POLITICHE DI PREPARAZIONE PANDEMICA SOTTO ACCUSA

**Scientists say UK wasted £560m on flu
drugs that are not proven**

**Britain stockpiled drugs for predicted bird flu in 2005 and swine
flu in 2009 that independent scientists say are no cure**



UN FARMACO CHE FA USCIRE DI SENNO?



Family Matters

By Bonnie Rochman

PARENTING

Tamiflu Made My Kid Hallucinate. I Think the Flu is Preferable to Delirium

My 9-year-old son took Tamiflu and became a child possessed. I'd never heard about this potential side effect, which appears to be most common in kids.

By Bonnie Rochman @brochman | April 13, 2012

Little Girl Suffers Hallucinations & Other Scary Side Effects After Taking Tamiflu

The 6-year-old's parents said she had hallucinations and tried to harm herself after taking a dose of the drug.



UN ALLARME CHE ARRIVA DAL GIAPPONE

- Nel 2005 le autorità giapponesi lanciano un'allerta dopo la segnalazione di 64 casi di bambini e adolescenti colpiti da delirio, allucinazioni, alterazioni del comportamento
- 12 bambini morti dopo l'assunzione del farmaco, come due teenager che si sono suicidati



ESITO DELLE VERIFICHE

- Un' apposita commissione dell'FDA, dopo aver analizzato la questione, arriva alla conclusione che nei casi riportati non è dimostrabile una relazione certa con il farmaco, in quanto erano stati assunti anche altri farmaci, c'era la compresenza di altre malattie e spesso i rapporti non erano molto accurati
- Prima Review (Toovey 2008): 3051 rapporti spontanei (91% dal Giappone 6% negli USA) su 48 milioni di persone trattate, nessuna differenza nel metabolismo e nella farmacocinetica del farmaco tra pazienti asiatici e caucasici, la penetrazione nel SNC risulta bassissima in ambedue le popolazioni. Nessun effetto negli animali. Nessun meccanismo eziopatogenetico dimostrato
- Seconda Review (Toovey 2010): 1805 segnalazioni dal 2007 al 2010 (42,% in Giappone, 16% negli Usa, 43% altri paesi), nessuna dimostrazione di causa-effetto tra farmaco e reazioni psichiatriche, verosimilmente da attribuire ad effetti di tipo encefalitico del virus influenzale



I DUBBI NON SONO DEL TUTTO DISSIPATI

- Harrington e al (2018): nessun associazione tra farmaco e suicidio in 21047 bambini e adolescenti americani (251 esposti al Tamiflu) che hanno tentato il suicidio nel corso di 5 stagioni influenzali, studiati con il metodo del case-crossover
- Kang e al (2018): studio case-crossover su 236000 bambini coreani con disturbi neuropsichiatrici, 5000 trattati con oseltamivir, tra il 2009 ed il 2013, trova un aumento significativo del rischio di queste problematiche a 2-7-14-28-56 giorni dall'inizio della terapia



UNA CRITICA CHE ARRIVA DAL GIAPPONE



Hayashi's criticism on previous Cochrane review⁶

Comments regarding oseltamivir's effects on complications

We have some questions on the conclusion in your Oseltamivir review especially about the prevention of complication. You described that "Oseltamivir 150 mg daily prevented lower respiratory tract complications (OR 0.32, 95% CI 0.18 to 0.57)." (in abstract).

However, we have found that this conclusion is based on the other review (Kaiser2003) and not on your own data analysis. The authors of the review were four employees of F. Hoffman-La Roche Ltd, one paid consultant to F. Hoffman-La Roche Ltd and Kaiser. We cannot find any raw data about this conclusion from your review. Kaiser's review included 10 RCTs; two RCTs (Nicholson 2000 and Treanor 2003*) were published as articles in the peer-reviewed medical journal (JAMA and Lancet), but other 8 RCTs were proceedings of congress (5 RCTs), abstracts of the congress (one RCT) and meeting (one RCT) and data on file, Hoffmann-La Roche, Inc, Nutley, NJ (one RCT). The lower respiratory tract complication rates of these articles were summarized on table: there was no significant difference between Oseltamivir and placebo, and their Odds Ratio's (ORs) were 1.81. But ORs of other 8 RCTs were 4.37.

We strongly suppose that the reviewer's conclusion about the complications was mainly determined by these 8 RCTs, we should appraise the 8 trials rigidly. Without this process it's difficult to conclude that oseltamivir can prevent lower respiratory tract complications.

- Keiji Hayashi interroga gli autori della Cochrane Collaboration per una revisione del 2006 (Jefferson TO e al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults) da cui risulta un OR (0,32) che dimostrerebbe un effetto positivo del Tamiflu nel ridurre gli esiti più gravi dell'influenza
- E' la stessa OR della revisione del 2003 (Kaiser L. e al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med) basata su 10 lavori, di cui solo 2 risultano essere stati pubblicati



GLI SVILUPPI DELLA VICENDA

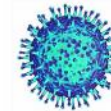


- Tom Jefferson scrive a Kaiser chiedendo i fogli originali, ma questo lo rimanda alla Roche, che si rende disponibile a farli avere ma solo in cambio di un accordo per mantenere segreti i lavori originali
- Questa risposta viene considerata inaccettabile e nella successiva revisione di dicembre 2009, i lavori della revisione Kaiser vengono esclusi, con un giudizio sospeso sull'efficacia dell'oseltamivir nel prevenire le complicazioni e una netta condanna del comportamento di Roche
- Inizia una battaglia che vede in prima linea il BMJ con in testa il suo direttore Fiona Godlee , autrice di editoriali molto forti. Alla notizia viene dato risalto anche dai media inglesi (Channel 4)



NEL 2012 IL BMJ RILANCIA LA CAMPAGNA SUL TAMIFLU E AUMENTA LA PRESSIONE SU ROCHE

Tamiflu data: Who saw what when



thebmj Research ▾ Education ▾ News & Views ▾ Campaigns ▾ Archive For authors Jobs Hosted Search

See all correspondence with the following organisations:

Roche

The World Health Organization (WHO)

The European Medicines Agency

The European Ombudsman

National Institute for Health and Clinical Excellence

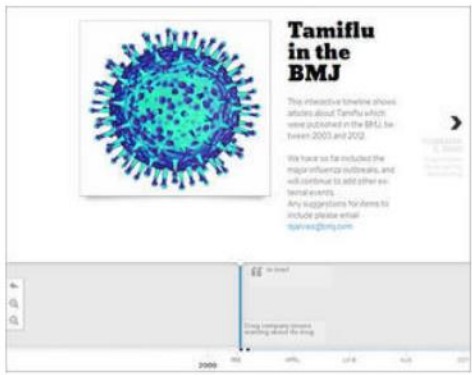
KEY

Trials included in reviews: Width is proportional to N

Information types available:

Individual patient data	Case report forms	Clinical study reports	Publications
	<ul style="list-style-type: none"> Full Uncertain 	<ul style="list-style-type: none"> Full Partial 	<ul style="list-style-type: none"> Journal Article Conference abstract

New! - Tamiflu timeline



REVISIONE DI APRILE 2014 DOPO ACCESSO AI DATI COMPLETI

- Ridotta la durata della malattia di 16,8 ore negli adulti sani e 29 ore nei bambini sani
- Nessuna differenza rispetto al placebo sui ricoveri
- Riduzione delle polmoniti, ma solo in caso di diagnosi autoriferita dal paziente
- Nessuna riduzione del rischio di bronchite, otite, sinusite o altre complicazioni
- Non evidenze di riduzione della trasmissione virale
- Aumentata incidenza di disturbi gastrointestinali (nausea vomito), cefalea ed effetti psichici
- In conclusione viene negata la legittimità di politiche di accumulo del farmaco e messa in dubbio la sua utilità nella pratica clinica



IL TAMIFLU RIMANE UN FARMACO RACCOMANDATO

- CDC: I farmaci antivirali con attività contro i virus dell'influenza sono un importante complemento del vaccino antinfluenzale nel controllo dell'influenza
- ECDC: Un pannello di esperti (Agosto 2017) conferma i precedenti pronunciamenti dell'ECDC e delle autorità nazionali e scrive che non c'è nessuna nuova evidenza che supporti alcun tipo di cambiamento alle indicazioni e all'uso raccomandato degli inibitori della neuraminidasi negli stati membri (pur invitando a fare ulteriori studi per gli endpoints più gravi e per i gruppi a rischio)



Raccomandazioni dell'OMS



WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics

4.3 Antivirals

4.3.1 Recommendations for national authorities

- Based on their pandemic response goals and resources, countries should consider developing plans for ensuring the availability of antivirals.
- Countries that are considering the use of antivirals as part of their pandemic response will need to stockpile in advance, given that current supplies are very limited.
- If antivirals are to be used, mechanisms and procedures should be developed to efficiently deliver and monitor the safety and effectiveness of antivirals. In addition, the antiviral susceptibility of the circulating influenza strains should be monitored.

4.3.2 Recommendations for research

Research should be conducted in several areas, including:

- the minimally effective dose and duration of therapy or prophylaxis
- whether use of antivirals reduces serious complications from influenza, such as pneumonia, and reduces hospital admissions
- the comparative effectiveness of the M2 and neuraminidase inhibitor antiviral agents
- the appropriate dosages and side effects in selected high-risk populations, such as infants, pregnant women, immunocompromised persons, and elderly persons with underlying disease
- whether antiviral administration blunts the response to live-attenuated influenza vaccines
- mechanisms for antiviral resistance to both classes of agents and assessment of the biological consequences (infectiousness, virulence) of resistance
- the shelf-life of the antiviral agents and raw products.



STUDI OSSERVAZIONALI

- Studio multicentrico sulla mortalità legata al virus aviario H5N1 (Adisasmito e al, 2010), riferito a 308 casi in 12 paesi: tasso di sopravvivenza pari a 43,5% totale, ma del 60 e 24% in caso di assunzione o meno del farmaco, con una riduzione del 49% della mortalità
- 160 pazienti con influenza aviaria H7N9 in Cina (Zheng e al, 2017): letalità pari a 15 – 23 – 37,5% nel caso di assunzione entro 48 ore, tra 2 e 5 giorni e dopo i 5 giorni
- Studio di revisione sulla pandemia del 2009 (Muthuri e al, 2014): 29234 pazienti di 78 studi, una riduzione significativa del rischio di mortalità pari al 19% (odds ratio corretta: 0.81; 95% CI: 0.70 - 0.93; $P = .0024$)



ALTRI STUDI

- Studio MUGAS (Dobson e al, 2015): meta-analisi di 12 RCT: minore incidenza di infezioni delle basse vie respiratorie (RR 0.56, 95% CI 0.42-0.75; $p=0.0001$) e delle ospedalizzazioni (RR 0.37, 95% CI 0.17-0.81; $p=0.013$), effetti avversi nausea e vomito, nessuno neurologico o psichico
- Meta-analisi di studi RCT pediatrici (Malosh e al, 2017): minore durata della malattia (-17,6 ore, 95% CI -34,7 -0,62), rischio ridotto del 34% di OMA . Unico effetto avverso significativo il vomito
- Health Technology Assessment (Heneghan e al. 2016): dall'analisi di 30 studi e dei dati individuali dei pazienti, dopo correzione per bias e variabili confondenti, evidenza insufficiente di riduzione della mortalità nei soggetti affetti dal virus H1N1



CONCLUSIONI

- Le case farmaceutiche devono adottare politiche improntate a maggiore trasparenza
- Non esistono ancora certezze assolute sulla efficacia e sul profilo di sicurezza degli antivirali, altri studi sono richiesti
- Non sono farmaci da usare in maniera indiscriminata, nella popolazione sana i benefici sono limitati e non controbilanciano i rischi di reazioni avverse
- Sulla base delle evidenze disponibili (studi RCT, osservazionali e pareri degli esperti) è ragionevole ritenere che rimanga valida l'indicazione per le categorie a rischio di gravi complicazioni e per i soggetti ospedalizzati con quadri severi



