

Analiza Ekonomiczna

Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia [REDACTED]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	13
1 Cel analizy.....	14
2 Problem decyzyjny	14
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja.....	16
2.3 Komparatory.....	17
2.4 Efekty zdrowotne.....	17
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Paxlovid i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	18
4 Metodyka analizy ekonomicznej	20
4.1 Strategia analityczna.....	20
4.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna.....	21
4.3 Porównywane strategie leczenia	23
4.4 Perspektywa analizy.....	24
4.5 Horyzont czasowy.....	25
4.6 Dyskontowanie	25
5 Struktura modelu ekonomicznego	26
6 Parametry epidemiologiczne i kliniczne modelu	30
6.1 Charakterystyka populacji modelu	30
6.2 Modelowanie przebiegu klinicznego choroby (bez leczenia przeciwwirusowego).....	35
6.3 Skuteczność terapii lekiem Paxlovid™.....	40
7 Ocena kosztów	41
7.1 Schemat naliczania kosztów w modelu	42
7.2 Historyczne i obowiązujące zasady finansowania świadczeń z zakresu opieki nad pacjentami z COVID-19	46
7.3 Parametry kosztowe modelu	47
7.3.1 Koszty leczenia przeciwwirusowego (produkt leczniczy Paxlovid™).....	47
7.3.2 Koszty opieki ambulatoryjnej	48
7.3.3 Koszty hospitalizacji.....	50

7.3.4	Koszty pobytu na oddziale intensywnej terapii (OIT)	51
7.3.5	Koszty rehabilitacji po przebyciu COVID-19.....	55
7.3.6	Koszty PACS („długiego COVID”)	57
7.3.7	Koszty uwzględnione w modelu dożywotnim	57
8	Użyteczności stanów zdrowia.....	58
8.1	Przegląd systematyczny użyteczności.....	58
8.1.1	Cel	58
8.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	58
8.2	Użyteczności przyjęte w modelu	67
9	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	69
9.1	Analiza podstawowa	69
9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	71
9.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA).....	72
9.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	73
9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	76
10	Walidacja modelu	80
10.1	Walidacja wewnętrzna	80
10.2	Walidacja konwergencji.....	80
10.3	Walidacja zewnętrzna	81
11	Wyniki analizy ekonomicznej	83
11.1	Analiza podstawowa.....	83
11.1.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	83
11.1.2	Analiza kosztów-użyteczności	86
11.1.3	Analiza progowa.....	88
11.2	Analiza dodatkowa (model dożywotni)	89
11.3	Wyniki analizy wrażliwości.....	90
11.3.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	91
11.3.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	91
11.3.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	98
11.3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	105
11.3.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	105
11.3.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	110
11.3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	114

11.3.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	114
11.3.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	117
11.3.4	Analiza wrażliwości (model dożywności)	120
11.3.4.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	120
11.3.4.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	128
12	Dyskusja	136
13	Ograniczenia analizy	138
14	Wnioski końcowe	139
15	Załączniki.....	140
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	140
15.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	140
15.2.1	Metodyka.....	140
15.2.1.1	Cel	140
15.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	140
15.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	141
15.2.3	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	141
15.2.4	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	142
15.2.5	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne analizy HTA.....	150
15.3	Badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych	152
15.3.1	Metodyka badania ankietowego.....	152
15.3.2	Wyniki badania ankietowego	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
15.4	Parametry modelu w scenariuszu z alternatywnym przebiegiem epidemii (02.2021-01.2022)	156
15.5	Prognozowana liczba dziennych zakażeń	158
15.6	Przegląd polskich danych dotyczących częstości i czasu pobytu na OIT	170
	Spis Tabel	173
	Spis Wykresów	177
	Piśmiennictwo	178

Wykaz skrótów

AKL	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARDS	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (z ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i>)
AW	Analiza wrażliwości
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
CEA	Analiza typu kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COVID-19	Choroba wywołana przez koronawirusa 2019
CPI	Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EQ-5D	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>Euroqol – 5 dimensions</i>)
GUS	Główny urząd statystyczny
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICU	Oddział intensywnej terapii (z ang. <i>intensive care unit</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IHME	<i>The Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
IQR	Przedział międzykwartylowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
JGP	Jednorodna grupa pacjentów
LCL	Dolna granica przedziału ufności (z ang. <i>lower confidence interval</i>)
MV	Wentylacja mechaniczna (z ang. <i>mechanical ventilation</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIR	Nirmatrelwir

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

OIT	Oddział intensywnej terapii
OTC	Leki dostępne bez recepty lekarskiej (ang. <i>over-the-counter drugs</i>)
OWSA	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (z ang. <i>one way sensitivity analysis</i>)
PACS	Ostry zespół pocovidowy (z ang. <i>post-covid acute syndrome</i>)
PBO	Placebo
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy (z ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PDD	Dawka zwykle stosowana (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized controlled trial</i>)
RIT	Rytonawir
RNA	Kwasy rybonukleinowe (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RT-PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (z ang. <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i>)
SARS-CoV-2	Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (z ang. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SoC	Leczenie standardowe (z ang. <i>standard of care</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>transient ischemic attack</i>)
TISS-28	<i>Therapeutic Intervention Scoring System-28</i>
UCL	Górna granica przedziału ufności (z ang. <i>upper confidence interval</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
VAT	Podatek od towarów i usług
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>
WTP	Gotowość do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (ang. <i>willingness to pay</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir), w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19) i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Paxlovid 150 mg + 100 mg tabletki powlekane, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO.

Populacja (P): zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Paxlovid ze środków publicznych, populację docelową analizy stanowią objawowi (rozpoczęcie leczenia w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów), dorośli chorzy na COVID-19 (zakażenie potwierdzone zarejestrowanym testem PCR lub antygenowym), którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19), i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, definiowane jako: 1) obecność przynajmniej 3 czynników ryzyka spośród następujących: wiek ≥ 65 lat, otyłość ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$), przewlekła choroba płuc,

choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, LUB 2) niedobory odporności lub przewlekłe stosowanie immunosupresantów, LUB 3) aktywny nowotwór złośliwy.

Interwencja (I): Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie leku Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) jako terapii przeciwwirusowej w leczeniu COVID-19, w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów. Podczas pełnego, 5-dniowego kursu leczenia, zużywane jest jedno opakowanie produktu Paxlovid 150 mg + 100 mg tabletki powlekane.

Komparatory (C): Jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano standardowe leczenie objawowe (SoC, z ang. *standard of care*) bez zastosowania leków przeciwwirusowych, obejmujące – w zależności od występujących objawów i czynników ryzyka – podanie m.in. leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, leków przeciwkaszlowych, wziewnego budezonidu, suplementację witaminy D3.

Wyniki zdrowotne (O): W analizie uwzględniono najważniejsze wyniki zdrowotne związane z przebiegiem COVID-19: liczba hospitalizacji, liczba zgonów, zużycie zasobów opieki zdrowotnej związanej z hospitalizacją i pobytem na oddziale intensywnej terapii (OIT), liczba przypadków „długiego COVID”. Jednostką efektu zdrowotnego w analizie kosztów-użyteczności stanowiły zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*).

Porównywane interwencje („Paxlovid” i „SoC”), należy rozumieć jako zbiorcze strategie leczenia choroby wywołanej przez COVID-19 w populacji osób dorosłych, odpowiednio w scenariuszach „nowym” (po objęciu refundacją produktu Paxlovid) i „istniejącym” (brak refundacji produktu Paxlovid), przy czym:

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- W ramieniu „Paxlovid” (scenariuszu nowym): część populacji spełniającej wnioskowane kryteria refundacyjne otrzymuje leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem nirmartrelwiru i rytonawiru, pozostała część populacji refundacyjnej oraz wszyscy chorzy niespełniający kryterium refundacyjnego produktu Paxlovid nie otrzymują leczenia przeciwwirusowego. Udział leczenia przeciwwirusowego (Paxlovid) w populacji spełniającej kryteria refundacyjne dla wnioskowanej interwencji przyjęto na poziomie ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji (pierwszej decyzji refundacyjnej). Przyjęte udziały są zgodne z założeniami równoległe wykonanej analizy wpływu na budżet (*BIA Paxlovid 2023*).
- W ramieniu „SoC” (scenariuszu istniejącym): wszyscy chorzy otrzymują leczenie objawowe bez zastosowania leków przeciwwirusowych.

Analizę przeprowadzono techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), obliczając koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania ocenianej interwencji (Paxlovid) zamiast komparatora u części pacjentów spełniających wnioskowane kryteria refundacyjne produktu Paxlovid.

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy, ██████████ z przeznaczeniem do adaptacji do innych krajów. Skonstruowany model ekonomiczny ma strukturę modelu statycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne (wizyty, hospitalizacje, w tym pobyt na OIT, przypadki „długiego COVID”, zgony, utracone QALY) związane z COVID-19 w horyzoncie rocznego sezonu epidemicznego.

W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono również uproszczoną analizę w horyzoncie dożywotnim, w którym pacjentom którzy przeżyli chorobę COVID-19 naliczono średni koszt dalszej opieki zdrowotnej oraz oczekiwane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

W ramach adaptacji modelu do warunków polskich, modyfikowano – w oparciu o polskie dane kosztowe, epidemiologiczne i demograficzne, jak również badania odnalezione w ramach przeglądów literatury – następujące zmienne i dane wejściowe analizy: parametry demograficzne (udział populacji docelowej wśród zakażonych, wyszczepialność), parametry epidemiologiczne (liczba zakażeń, hospitalizacji i zgonów), parametry kosztowe (koszty leczenia przeciwwirusowego, koszty leczenia objawowego, koszty związane z ciężkim przebiegiem COVID (hospitalizacja, pobyt na OIT), koszty „długiego COVID” i użyteczności stanów zdrowia w oparciu o wykonany przegląd systematyczny.

Prognoza przyszłej sytuacji epidemicznej, w tym liczby potwierdzonych zakażeń oraz przebiegu klinicznego choroby u osób zakażonych, jest uwarunkowana wieloma czynnikami i wysoce niepewna. W niniejszej analizie posłużono się prognozami epidemiologicznymi rozwoju COVID19 w Polsce, przygotowanymi przez IHME (*The Institute for Health Metrics and Evaluation*); prognozy IHME są na bieżąco opracowywane przez AOTMiT w ramach współpracy międzynarodowej. W analizie podstawowej przyjęto, że przebieg epidemii COVID19 (liczba zakażeń, hospitalizacji i zgonów) będzie analogiczny do prognozowanego w okresie od 1. kwietnia 2022 r. do 31 marca 2023 r. (tj. w 12 ostatnich miesiącach objętych prognozą IHME). Przyjęty przedział czasowy odzwierciedla aktualną sytuacją epidemiczną, tj. dominację wariantu Omikron i obowiązujące zasady związane ze stanem

zagrożenia epidemicznego (zniesienie większości obostrzeń).

Podstawowe oszacowanie skuteczności produktu Paxlovid w zapobieganiu hospitalizacji lub zgonu zaczerpnięto z rejestracyjnego badania III fazy *EPIC-HR* (główna publikacja: *Hammond 2022*), głównego badania RCT włączonego do analizy efektywności klinicznej.

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), jak również perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (koszty leczenia przeciwwirusowego, koszty leczenia ambulatoryjnego w tym leczenia objawowego, koszty hospitalizacji w tym pobytu na OIT, koszty rehabilitacji po przebytej chorobie oraz „długiego COVID”). Wnioskowane warunki finansowania produktu Paxlovid obejmują:

[REDAKTOWANE]

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (AW): jednokierunkową (OWSA) i scenariuszową. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono na poziomie populacyjnym, tj. koszty i wyniki zdrowotne ponoszone/uzyskiwane w populacji docelowej (refundacyjnej, tj. spełniającej wnioskowane kryteria refundacyjne produktu

Paxlovid). Główne wyniki CUA przeliczono także na jednego chorego z populacji docelowej.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

Wyniki

Analiza podstawowa

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla strategii leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem produktu Paxlovid zamiast wyłącznie leczenia objawowego oszacowano na:

- [REDAKTOWANE] w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Paxlovid (**z RSS**).
- [REDAKTOWANE] w wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Paxlovid (**bez RSS**).

[REDAKTOWANE]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

[Redacted text block]

Na otrzymane wyniki złożyły się koszty inkrementalne w wysokości [Redacted] oraz inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości [Redacted] w populacji docelowej. W efekcie zastosowania produktu leczniczego Paxlovid u [Redacted] chorych spełniających wnioskowane kryteria refundacyjne spodziewana jest korzyść zdrowotna w populacji w postaci [Redacted].

Deterministyczna analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, zmiana wartości parametrów modelu w zakresie ±10% oszacowania podstawowego, nie spowodowała zmiany wnioskowania z analizy – [Redacted]

[Redacted text block]

Wyniki analizy scenariuszy potwierdzają znaczący wpływ założeń związanych z przebiegiem klinicznym COVID-19, w szczególności liczbą zajętych łóżek na OIT przez pacjentów z COVID-19,

na wyniki inkrementalne, [Redacted]

[Redacted text block]

W najbardziej konserwatywnych scenariuszach zakładających niskie zużycie zasobów na OIT, wartość ICUR [Redacted]. [Redacted] zaobserwowano również w skrajnie konserwatywnym i w praktyce nierealistycznym scenariuszu zakładającym [Redacted]

[Redacted text block]

W scenariuszu reprezentującym przebieg epidemii COVID-19 z okresu 02.2021-01.2022, strategia z zastosowaniem produktu Paxlovid była [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (175 926 zł),

Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

strategia z zastosowaniem leku Paxlovid we wnioskowanym wskazaniu jest efektywna kosztowo względem SoC z prawdopodobieństwem

[REDACTED]

Analiza dodatkowa (model dożywotni)

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w modelu dożywotnim oszacowano na:

- [REDACTED]
z perspektywy płatnika publicznego (PPP),
- [REDACTED]
z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).

[REDACTED]

Wyniki analizy w horyzoncie dożywotnim są bardziej stabilne w porównaniu z analizą krótkookresową. W najbardziej konserwatywnych scenariuszach, maksymalna wartość ICUR nie przekraczała [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają

tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, jest strategią [REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19 w kolejnych falach, rozrzut wyników w analizie scenariuszy był znaczący: [REDACTED]

[REDACTED]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir), w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19) i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Paxlovid 150 mg + 100 mg tabletki powlekane, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Paxlovid 2023*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Paxlovid™ ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Paxlovid ze środków publicznych, populację docelową analizy stanowią objawowi (rozpoczęcie leczenia w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów), dorośli chorzy na COVID-19 (zakażenie potwierdzone zarejestrowanym testem PCR lub antygenowym), którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19), i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, definiowane jako:

1) obecność przynajmniej 3 czynników ryzyka spośród następujących:

- Wiek ≥ 65 lat;
- Otyłość (BMI ≥ 35 kg/m²);
- Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg stosowania codziennej terapii);

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- Choroby sercowo-naczyniowe: zawał serca, udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA), niewydolność serca, dławica piersiowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przezskórne interwencje wieńcowe, endarterektomia tętnicy szyjnej, pomostowanie aorty, kardiomiopatia;
- Cukrzyca;
- Przewlekła choroba nerek;

LUB

2) Niedobory odporności lub przewlekłe stosowanie immunosupresantów:

- Kortykosteroidy systemowe w dawce równoważnej ≥ 20 mg prednizonu dziennie przez co najmniej 14 następujących po sobie dni w okresie ostatnich 30 dni;
- Leki biologiczne, leki immunomodulujące lub przeciwnowotworowe w okresie ostatnich 90 dni;

LUB

3) Aktywny nowotwór złośliwy.

Charakterystyka populacji ujętej w niniejszej analizie jest zasadniczo zgodna z populacją ITT (z ang. *intent to treat*) badania rejestracyjnego *EPIC-HR* (publikacja główna: *Hammond 2022*), na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji, przy czym kryteria wysokiego ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 określone we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym są bardziej restrykcyjne niż w badaniu rejestracyjnym. Główne kryteria włączenia oraz wykluczenia zastosowane w procesie kwalifikacji do badania *EPIC-HR* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kluczowe kryteria selekcji pacjentów do badania *EPIC-HR* (*Hammond 2022*).

Kryteria	Opis
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoczęcie leczenia w ciągu 5 dni od wystąpienia co najmniej jednego z następujących objawów: gorączka (temperatura >38 °C) lub uczucie gorączki, kaszel, spłycony oddech lub trudności w oddychaniu w trakcie spoczynku lub w czasie podejmowania aktywności, ból gardła, bóle mięśni lub ciała, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, zatłoczony nos lub przekrwienie błony śluzowej nosa, katar, utrata węchu lub smaku, nudności lub wymioty, biegunka, ▪ Wiek ≥ 18 lat, ▪ Potwierdzenie zakażenia SARS-CoV-2 za pomocą RT-PCR w dowolnej próbce, zebranej w okresie 5 dni przed randomizacją (preferowaną metodą potwierdzenia była analiza RT-PCR, ale wraz z rozwojem podejścia do tego zagadnienia, dopuszczano także inne testy molekularne lub antygenowe wykrywające RNA lub białko wirusowe, w tym szybkie testy antygenowe na SARS-CoV-2, wykonywane podczas wizyty skryningowej), ▪ Wystąpienie objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z COVID-19 w okresie 5 dni przed randomizacją i co najmniej jednego docelowego specyficznego objawu przedmiotowego lub podmiotowego w dniu randomizacji, co najmniej 1 charakterystyczny lub podstawowy stan chorobowy związany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na ciężką postać COVID-19, w tym: wiek ≥ 60 lat, BMI ≥ 25 kg/m², Obecne palenie papierosów (w okresie ostatnich 30 dni) i historia palenia papierosów co najmniej 100 w okresie całego życia, choroba immunosupresyjna (np. przeszczepienie szpiku kostnego lub narządu bądź pierwotne niedobory odporności) lub długotrwałe stosowanie immunosupresantów (kortykosteroidy w dawce równoważnej ≥ 20 mg prednizonu dziennie przez 14 następujących po sobie dni w okresie 30 dni przed włączeniem do próby; terapia biologiczna

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Kryteria	Opis
	<p>(np. infliksymab, ustekinumab), leki immunomodulujące (metotreksat, 6MP, azatiopryna) lub leczenie przeciwnowotworowe w okresie 90 dni przed włączeniem do badania),</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakażenie wirusem HIV z liczbą komórek CD4 < 200 mm³ i wiramią mniejszą niż 400 kopii/ml, ▪ Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg przepisanej codziennej terapii) ▪ Zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze, choroby sercowo-naczyniowe, definiowane jako przebyte: zawał serca, udar, przemijający atak niedokrwienności, niewydolność serca, dławica piersiowa z przepisaną nitrogliceryną, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przezskórne interwencje wieńcowe, endarterektomia tętnicy szyjnej czy pomostowanie aorty.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przebyta hospitalizacja w celu leczenia COVID-19, ▪ Aktualna potrzeba hospitalizacji lub jej przewidywanie w okresie 48 godzin po randomizacji, zgodnie z opinią kliniczną badacza danego ośrodka, ▪ Wcześniejsze od aktualnego, epizody potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2, określone testem molekularnym (antygenowym lub wykorzystującym kwas nukleinowy) z dowolnie zebranej próbki, ▪ Aktywna choroba wątroby w wywiadzie (inna niż bezalkoholowe stłuszczenie wątroby), w tym przewlekłe lub aktywne zakażenie WZW typu B lub C, pierwotna marskość żółciowa wątroby, klasyfikacja B lub C w skali Child-Pugh lub ostra niewydolność wątroby, ▪ Dializy lub znana, umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek (tj. < 45 ml/min/1,73 m² w okresie 6 miesięcy przed wizytą skryningową, przy użyciu formuły CKD-EPI w oparciu o stężenie kreatyniny w osoczu).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że Paxlovid należy stosować w grupach chorych o wysokim ryzyku rozwoju ciężkiej postaci COVID-19, jednak niejednokrotnie ich zakres nie jest spójny z wyznaczonym w ramach kryteriów kwalifikacji do badania *EPIC-HR*. Szczegółowy opis rozważań dotyczących definicji grup wysokiego ryzyka według danych badania *EPIC-HR* w porównaniu do odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Paxlovid 2023*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie leku Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) jako terapii przeciwwirusowej w leczeniu COVID-19.

Opakowanie produktu leczniczego Paxlovid zawiera 30 tabletek: 20 tabletek nirmatrelwiru (PF-07321332) i 10 tabletek rytonawiru. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Paxlovid 2023*), zalecana dawka to 300 mg (dwie tabletki o mocy 150 mg) nirmatrelwiru oraz 100 mg (jedna tabletko o mocy 100 mg) rytonawiru, przyjmowane jednocześnie, doustnie co 12 godzin przez 5 dni.

Blister zawierający standardową dawkę dobową leku składa się z dwóch oddzielnych części, z których każda zawiera 2 tabletki nirmatrelwiru i jedną tabletkę rytonawiru. Lek Paxlovid należy podać jak najszybciej po rozpoznaniu COVID-19 i w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów (*ChPL Paxlovid 2023*).

Nirmatrelwir (PF-07321332) jest peptydomimetycznym inhibitorem głównej proteazy (Mpro) wirusa SARS-CoV-2, określanej również jako proteaza 3CLpro (ang. *3C-like protease*) lub proteaza nsp5. Hamowanie proteazy Mpro wirusa SARS-CoV-2 uniemożliwia przetwarzanie prekursorów poliproteinowych,

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

co zapobiega replikacji wirusa. Mechanizm działania rytonawiru polega na hamowaniu metabolizmu nirmatrelwiru (PF-07321332), w którym pośredniczy CYP3A, zapewniając w ten sposób zwiększone stężenie nirmatrelwiru (PF-07321332) w osoczu (*ChPL Paxlovid 2023*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Paxlovid 2023*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Paxlovid 2023*) jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano standardowe leczenie objawowe (SoC, z ang. *Standard of care*) bez zastosowania leków przeciwwirusowych. Leczenie objawowe obejmuje – w zależności od występujących objawów i czynników ryzyka – zastosowanie leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, leków przeciwkaszlowych, wziewnego budezonidu, suplementacji witaminy D3.

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Paxlovid 2023*).

2.4 Efekty zdrowotne

W modelu farmakoekonomicznym uwzględniono najważniejsze wyniki zdrowotne związane z przebiegiem COVID-19:

- liczba hospitalizacji,
- liczba zgonów z powodu COVID-19 u pacjentów hospitalizowanych i niehospitalizowanych,
- zużycie zasobów opieki zdrowotnej związanej z hospitalizacją i pobytem na oddziale intensywnej terapii (OIT, z ang. ICU – *intensive care unit*),
- czas trwania objawów,
- liczba przypadków *long COVID*,

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).

Na potrzeby analizy kosztów-użyteczności, dla każdej z porównywanych strategii obliczono zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*), rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarę efektu zdrowotnego w ocenie technologii medycznych (AOTMiT 2016) oraz odpowiadającą minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Paxlovid i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną lek Paxlovid nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 20/02/2023).

Wnioskowane warunki finansowania zakładają objęcie produktu leczniczego Paxlovid refundacją ze środków publicznych w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę. Zgodnie z zasadami kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności przedstawionymi w Art. 14, ust. 1, pkt. 2a Ustawy refundacyjnej z 12 maja 2012 r. założono, że produkt leczniczy Paxlovid będzie wydawany świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową; uzasadnienie przyjętego poziomu odpłatności przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Uzasadnienie poziomu odpłatności za lek Paxlovid.

Poziom odpłatności	Kryterium kwalifikacji	Uzasadnienie spełnienia / niespełnienia kryterium
Bezpłatnie	Lek, wyrób medyczny mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego	[Redacted]
Ryczałt	Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni oraz miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę	[Redacted]
	Zakwalifikowanie na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika	[Redacted]
	Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego	[Redacted]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Poziom odpłatności	Kryterium kwalifikacji	Uzasadnienie spełnienia / niepełnienia kryterium
	wynagrodzenia za pracę, ogłoszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę	[REDACTED]
50%	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;	[REDACTED]
30%	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności: bezpłatnie, ryczałt, 50%;	[REDACTED]

Zgodnie z proponowanymi warunkami refundacji, cena zbytu netto produktu Paxlovid 150 mg + 100 mg tabletki powlekane, 30 tabl. wynosi [REDACTED]. Wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Paxlovid obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), [REDACTED]

Założenia dotyczące warunków finansowania produktu leczniczego Paxlovid podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wnioskowane warunki finansowania produktu Paxlovid.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	nirmatrelwir + rytonawir
Dawka	150 mg (nirmatrelwir) + 100 mg (rytonawir)
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	30 (20 + 10) tabletek
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu	[REDACTED]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Cena hurtowa brutto ²⁾	[REDAKTOWANE]
Cena detaliczna ³⁾	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	Nowa, odrębna
Uzasadnienie powstania nowej grupy limitowej	Aktualnie na wykazie leków refundowanych nie znajdują się leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (MZ 20/02/2023)
Podstawa limitu w grupie	Tak
PDD ⁴⁾	600 mg (nirmatrelwir) + 200 mg (rytonawir)
Liczba PDD w opakowaniu	5
Cena hurtowa / PDD	[REDAKTOWANE]
Wysokość limitu finansowania	[REDAKTOWANE]
Poziom odpłatności	ryczałtowa
Dopłata świadczeniobiorcy	[REDAKTOWANE]
Kwota refundacji NFZ	[REDAKTOWANE]
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	[REDAKTOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

1) Urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

2) Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu);

3) Cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną obliczoną zgodnie z zapisami *Ustawa 2011*, art. 7, ust. 4;

4) W oparciu o ChPL *Paxlovid 2023* (300 mg [dwie tabletki o mocy 150 mg] nirmatrelwiru oraz 100 mg [jedna tabletki o mocy 100 mg] rytonawiru, przyjmowane jednocześnie, doustnie co 12 godzin);

5) Wg ceny zbytu netto;

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Paxlovid 2023*),

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego nirmatrelwirem i rytonawirem w porównaniu z terapią standardową (AKL *Paxlovid 2023*).

Analizę ekonomiczną dla produktu Paxlovid przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy, wykonanego z przeznaczeniem do adaptowania w różnych krajach i systemach ochrony zdrowia. Model sporządzony jest w skrószycie Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących epidemiologii rozważanego stanu klinicznego (zapadalność, wskaźniki hospitalizacji i zgonów, zużycie zasobów związanych z leczeniem szpitalnym i na OIT), kosztów jednostkowych i zużycia zasobów, a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Ponadto, założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz leku Paxlovid (AKL *Paxlovid 2023*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 8.1).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (AW) – analizę jednokierunkową (OWSA) i scenariuszową. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych podrozdziałach.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

4.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę różnice w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją (nirmatrelwir + rytonawir) a komparatorem (leczenie standardowe), wykazane w analizie klinicznej (AKL *Paxlovid 2023*), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA), co jest zgodne z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Jednostkę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (1 QALY) w przypadku zastosowania rozważanej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych (E_A i E_B) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}.$$

Lata życia skorygowane o jakość stanowią rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarę efektu w analizach ekonomicznych (AOTMiT 2016).

Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **175 926 zł** (*GUS 28/10/2022*).

W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia.

W próbie klinicznej *EPIC-HR* przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej terapii skojarzonej nirmatrelwirem i rytonawirem w porównaniu ze standardowym leczeniem wspomagającym, wykazując wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęty model ma strukturę hybrydową modelu drzewa decyzyjnego i modelu Markowa (szczegóły zob. Rozdział 5.). W ocenie krótkookresowej QALY, wykorzystującej model drzewa decyzyjnego, uwzględniono częstość występowania COVID-19 w populacji ogólnej, na podstawie której szacowano liczebność przypadków zakażeń wymagających hospitalizacji (w tym pobytu na OIT), leczenia ambulatoryjnego, PACS („długi COVID”) oraz przypadków zakończonych zgonem. W uproszczeniu można przyjąć, że model krótkookresowy obejmuje dwa stany zdrowotne: pacjent żywy oraz zgon chorego, gdzie w stanie pierwszym pacjent może doświadczyć zakażenia wirusem SARS-CoV-2 z

towarzyszącymi temu zdarzeniami: zakażenie objawowe leczone ambulatoryjnie, hospitalizacje z powodu progresji do ciężkiej postaci COVID-19 oraz PACS, a także może przejść do stanu drugiego (zgon).

Wpływ na użyteczność stanów zdrowia pacjentów leczonych ambulatoryjnie oceniano na podstawie czasu trwania zakażenia objawowego oraz średniego czasu trwania leczenia ambulatoryjnego. QALY szacowane są odpowiednio, wykorzystując wyjściową ocenę użyteczności dla pacjentów w stanie zdrowia „żywy”, która jest korygowana o spadki użyteczności specyficzne dla rozważanych zdarzeń, w tym czas leczenia ambulatoryjnego pacjentów z zakażeniem objawowym, hospitalizacje oraz ostry zespół pociowidowy. Oszacowanie to można wyrazić wzorem:

$$QALY^t = N_{ALIVE}^t * Util_{baseline}^t + inc_H^t * disUtil_H + inc_{PACS}^t * disUtil_{PACS} + SymDays^t * disUtil_{SD}$$

gdzie N_{ALIVE}^t reprezentuje populację pacjentów żywych w czasie t, inc_H^t , inc_{PACS}^t , $SymDays^t$ reprezentują częstość hospitalizacji, PACS oraz leczenia ambulatoryjnego pacjentów objawowych, wraz z towarzyszącą im utratą wartości użyteczności ($disUtil_H$, $disUtil_{PACS}$, $disUtil_{SD}$), natomiast $Util_{baseline}^t$ reprezentuje wartość wyjściową użyteczności w populacji zakażonych.

Następnie pacjenci, którzy wychodzą z modelu krótkookresowego pozostając w stanie „żywi”, przechodzą do oceny długookresowej w modelu dożywotnim (zob. Rozdział 5.). Ocenę długoterminowych następstw COVID-19 przeprowadzono u pacjentów, którzy byli hospitalizowani z koniecznością zastosowania wentylacji mechanicznej oraz chorych z PACS. Pacjenci wyleczeni, którzy przeżyli czas uwzględniony w analizie krótkookresowej i nie doświadczyli żadnych długotrwałych następstw zakażenia SARS-CoV-2, przypisywani są do wartości wyjściowej QALY z populacji ogólnej.

4.3 Porównywane strategie leczenia

Modele epidemiologiczne dotyczące chorób zakaźnych (leczenia lub programów szczepień ochronnych) wykonywane są standardowo na poziomie populacyjnym, z założeniem częściowego lub całkowitego poziomu zastosowania określonej interwencji (np. leczenia przeciwwirusowego, zaszczepienia profilaktycznego) w populacji, a nie – jak w standardowych analizach farmakoekonomicznych – w przeliczeniu na jednego pacjenta poddanego interwencji. Jednocześnie należy zauważyć, że przeliczenie CEA na poziom całej populacji wpływa proporcjonalnie na całkowite i inkrementalne wyniki i koszty porównywanych interwencji, nie wpływa jednak na wartość współczynnika ICUR i cenę progową ocenianej interwencji. W niniejszym modelu porównywane interwencje, nazywane umownie jako „Paxlovid”, i „SoC”, należy rozumieć jako zbiorcze strategie leczenia choroby COVID-19 w populacji osób dorosłych,

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

odpowiednio w scenariuszach „nowym” (po objęciu refundacją produktu Paxlovid) i „istniejącym” (brak refundacji produktu Paxlovid), przy czym:

- W ramieniu „Paxlovid” (scenariuszu nowym): część populacji spełniającej wnioskowane kryteria refundacyjne otrzymuje leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem nirmartrelwiru i rytonawiru, pozostała część populacji refundacyjnej oraz wszyscy chorzy nie spełniający kryterium refundacyjnego produktu Paxlovid nie otrzymują leczenia przeciwwirusowego; w analizie podstawowej, udział leczenia przeciwwirusowego (Paxlovid) w populacji spełniającej kryteria refundacyjne dla wnioskowanej interwencji przyjęto na poziomie ██████████ ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji (pierwszej decyzji refundacyjnej). Przyjęte udziały są zgodne z założeniami równolegle wykonanej analizy wpływu na budżet (*BIA Paxlovid 2023*).
- W ramieniu „SoC” (scenariuszu istniejącym): wszyscy chorzy otrzymują leczenie objawowe bez zastosowania leków przeciwwirusowych.

Podsumowanie porównywanych ramion modelu (scenariuszy: nowego i istniejącego) zawiera Tabela 4.

Tabela 4. Strategia leczenia w porównywanych ramionach modelu.

Strategia leczenia	Populacja spełniająca kryteria refundacyjne leku Paxlovid	Populacja nie spełniająca kryteriów refundacyjnych leku Paxlovid
Paxlovid („scenariusz nowy”)	██████████ - Paxlovid ██████████ - SoC (bez leków przeciwwirusowych)	100%- SoC (bez leków przeciwwirusowych)
SoC („scenariusz istniejący”)	100%- SoC (bez leków przeciwwirusowych)	100%- SoC (bez leków przeciwwirusowych)

4.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), a także z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają w uzasadnionych przypadkach przeprowadzenie obliczeń również z innych perspektyw niż płatnika publicznego bądź wspólna, w tym m.in. z perspektywy społecznej, uwzględniającej również koszty pośrednie (*AOTMiT 2016*). Zgodnie z oszacowaniem populacji docelowej przedstawionym w *BIA Paxlovid 2023*, zdecydowana większość chorych spełniających kryteria

Paxlovid
(nirmartrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

refundacyjne produktu leczniczego Paxlovid znajduje się w wieku poprodukcyjnym, jest obciążona wielochorobowością lub schorzeniami utrudniającymi aktywność zawodową (np. aktywny nowotwór); w związku z powyższym, w rozważanej populacji spodziewany jest niewielki wpływ na koszty pośrednie. Wobec powyższego, jak również ze względu na brak dostępnych danych dotyczących wskaźników zatrudnienia w populacji zgodnej z wnioskiem o objęcie refundacją, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy społecznej.

4.5 Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów; w szczególności, w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

W analizie wykorzystano dwa modele z różnym horyzontem czasowym:

- Podstawowy (krótkookresowy),
- Dodatkowy (dożywotni; szczegóły zob. Rozdział 5).

W analizie krótkookresowej przyjęto roczny horyzont czasowy, obejmujący ocenę kosztów i efektów związanych z pierwotnym cyklem zakażenia, trwającym zwykle do kilku tygodni, oraz krótkoterminowy wpływ leczenia. Długość cyklu modelu przyjęto na 1 dzień, by odzwierciedlić dynamikę rozwoju choroby.

W modelu dożywotnim ocenę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (do czasu osiągnięcia przez pacjentów wieku 100 lat), w celu oceny długoterminowego wpływu skutków zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na jakość życia pacjentów (w szczególności tych, u których stwierdzono ostry zespół pocovidowy, a także chorych, którzy w trakcie zaostrzenia objawów wymagali hospitalizacji z wentylacją mechaniczną; szczegóły zob. Rozdział 5).

4.6 Dyskontowanie

W modelu podstawowym (jednorocznym) nie uwzględniano dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych, natomiast w modelu dodatkowym (dożywotnim) zastosowano standardowe, rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowe (5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych).

5 Struktura modelu ekonomicznego

Wykorzystany model farmakoekonomiczny jest zaadaptowaną wersją globalnego modelu Wnioskodawcy, przygotowanego w postaci arkusza kalkulacyjnego programu Microsoft Office Excel.

W celu oszacowania wpływu COVID-19 zastosowano model statyczny, wykorzystujący współczynniki zapadalności zastosowane na poziomie populacyjnym (osób dorosłych). Zgodnie z konstrukcją modelu, po ustaleniu częstości występowania COVID-19 kohorta pacjentów wchodzi do modelu krótkoterminowego opartego o schemat drzewa decyzyjnego (zwanego dalej modelem krótkookresowym), a następnie do modelu Markowa, w ramach którego przeprowadzono analizę z uwzględnieniem dożywotniego horyzontu czasowego (zwanego dalej modelem dożywotnim).

W modelu krótkookresowym uwzględniono skutki dziennych zachorowań na COVID-19 z uwzględnieniem hospitalizacji oraz leczenia ambulatoryjnego COVID-19. Pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie, szpitalnie (z możliwością przyjęcia na OIT) lub pozostawać bezobjawowi. Przyjęto jednoroczny horyzont czasowy, natomiast długość cyklu modelu przyjęto na jedną dobę.

W modelu globalnym zastosowano podejście kohortowe, co oznacza, że analizy nie są przeprowadzane indywidualnie dla każdego pacjenta, ale ogółem dla całej kohorty. Koszty oraz ocena jakości życia różniły się w zależności od stanu pacjenta (zakażenie bezobjawowe, zakażenie objawowe, hospitalizacja z powodu zaostrzenia) oraz zastosowanego leczenia (jak np. hospitalizacja na oddziale ogólnym, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z wentylacją mechaniczną oraz bez wentylacji mechanicznej, leczenie ambulatoryjne, leczenie w warunkach domowych), w związku z czym autorzy modelu globalnego uznali za odpowiednie oszacowanie średnich ważonych dla kosztów i QALY dla całej kohorty. Aby uzyskać wartości średnie kosztów i oceny jakości życia na poziomie kohorty, w modelu krótkoterminowym osadzono dwa drzewa decyzyjne modelujące przebieg choroby pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych („*Outpatient decision tree*”) oraz pacjentów hospitalizowanych („*Hospital decision tree*”).

W dalszej części modelowania uwzględniono pacjentów, którzy przeżyli pierwszy rok analizy (przeniesienie z modelu krótkoterminowego do modelu dożywotniego). Model dożywotni miał strukturę modelu Markowa, obejmującego dwa stany zdrowotne: pacjent żywy oraz zgon. Długość cyklu przyjęto na 1 rok. Spośród pacjentów żywych wyszczególniono podgrupy pacjentów odczuwających długotrwałe skutki zachorowania na COVID-19 oraz tych, którzy nie doświadczyli długotrwałych objawów.

Przyjęto, że chorzy poddani hospitalizacji w wyniku zaostrzenia objawów COVID-19, będą doświadczać długotrwałych skutków zakażenia. Skutki długoterminowe zachorowania na COVID-19 rozumiano jako

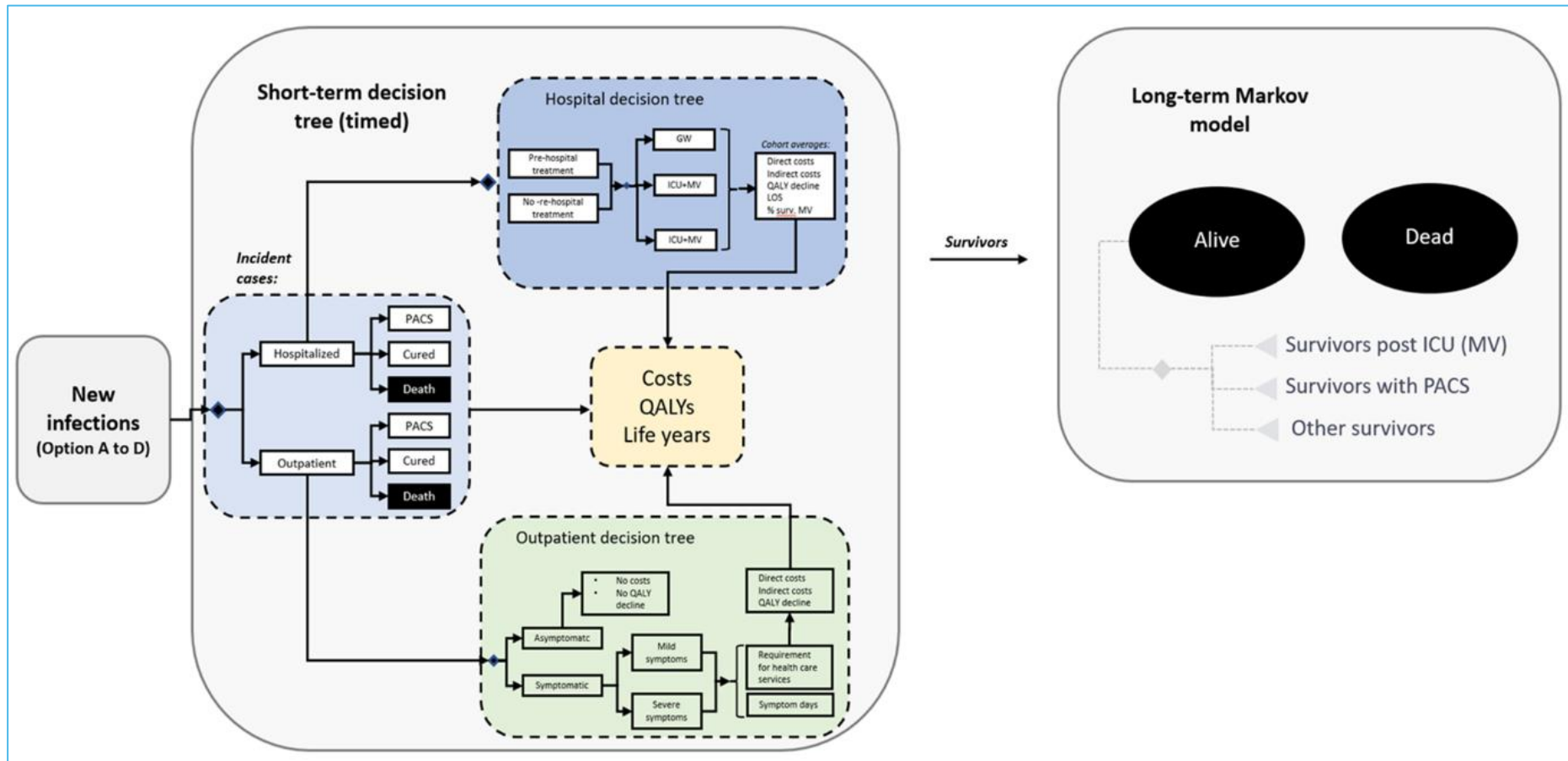
zwiększoną śmiertelność chorych, wyższe koszty leczenia oraz większe obniżenie QALY, związane z koniecznością wentylacji mechanicznej pacjentów.

Schemat zastosowanego modelowania przedstawiono na wykresie poniżej.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 1. Koszty i wyniki zdrowotne uwzględnione w modelach: podstawowym (krótkookresowym) i dodatkowym (dożywotnim).



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Model podstawowy (krótkookresowy)

W modelu krótkookresowym szacowano liczbę przypadków COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, przypadków wymagających hospitalizacji, PACS oraz zgonów (pacjentów ambulatoryjnych i hospitalizowanych) będących następstwem COVID-19. Częstości tych zdarzeń są mnożone przez koszty i redukcje QALY specyficzne dla każdego z przypadków w celu oceny kosztów oraz wpływu na jakość życia chorych na COVID-19 na poziomie całej populacji. Prognozowanie liczebności przypadków, kosztów oraz jakości życia przeprowadzono następująco:

- oszacowanie liczby przypadków poszczególnych zdarzeń: liczba przypadków leczenia ambulatoryjnego, dni z objawami zakażenia, hospitalizacji, częstość występowania ostrego zespołu pociwirodowego (PACS) oraz liczba zgonów (w trakcie hospitalizacji oraz leczenia ambulatoryjnego) związanych z COVID-19 jest określana za pomocą szeregu danych wejściowych (np. odsetek zakażeń objawowych, hospitalizacji, wskaźniki śmiertelności pacjentów hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie). Leczenie ambulatoryjne rozważane jest u chorych objawowych, u których nie nastąpiło zaostrzenie objawów;
- oszacowanie konsekwencji kosztowych: koszty bezpośrednie i pośrednie, związane z leczeniem COVID-19 oszacowano wykorzystując oszacowane liczby przypadków poszczególnych zdarzeń oraz związane z nimi średnie koszty;
- oszacowanie wartości jakości życia: ze względu na brak dostępności wyników dotyczących jakości życia w głównym badaniu klinicznym dla leku Paxlovid (*EPIC-HR*, publikacja główna *Hammond 2022*), wyniki QALY obliczono korzystając z wartości użyteczności wyjściowej (reprezentującej ogólny stan zdrowia populacji), skorygowanej o obniżenia QALY związane z leczeniem ambulatoryjnym, hospitalizacją oraz PACS. Uśrednione wartości utraty użyteczności chorych na COVID-19 szacowano osobno dla przypadków wymagających hospitalizacji oraz chorych leczonych ambulatoryjnie, wykorzystując odrębne drzewa decyzyjne.

Model dodatkowy (dożywotni)

Chorzy, którzy według oszacowań w modelu krótkookresowym przeżyli COVID-19, przechodzili do modułu dożywotniego, za pomocą którego przeprowadzono ocenę kosztów i zmian QALY dla potencjalnych długoterminowych następstw COVID-19 w horyzoncie dożywotnim (max 100 lat życia). Model dożywotni ma strukturę modelu Markowa i obejmuje dwa stany zdrowotne: pacjent żywy oraz zgon. W przypadku pacjentów, którzy przeżyli okres 1 roku z modelu krótkookresowego i nie doświadczyli

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

długoterminowych skutków zachorowania na COVID-19, przypisano koszty i wartości QALY odpowiadające populacji ogólnej w porównywanych ramionach interwencji i komparatora. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej obliczono przy użyciu tablic trwania życia w Polsce na rok 2019 (*GUS 2020*).

Skutki długoterminowe zachorowania na COVID-19 uwzględniano w przypadku pacjentów z PACS oraz tych, u których zakończono hospitalizację, a którzy z powodu zaostrzenia objawów choroby wymagali hospitalizacji z wentylacją mechaniczną. W przypadku pacjentów, którzy ze względu na zaostrzenie COVID-19 wymagali wentylacji mechanicznej, w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej *Sheinson 2021* uwzględniono wyższe ryzyko zgonu w ciągu kolejnych 5 lat (HR = 1,33) oraz pogorszenie jakości życia w tym samym okresie (-0,13 w 1. roku i -0,04 w latach od 2. do 5.). Model uwzględnia również wzrost kosztów opieki zdrowotnej w ciągu jednego roku po hospitalizacji pacjentów, którzy wymagali wentylacji mechanicznej w pierwszym roku.

6 Parametry epidemiologiczne i kliniczne modelu

Charakterystykę modelowanej populacji oraz przebieg kliniczny COVID-19 wyznaczono na podstawie dostępnych danych historycznych oraz prognoz epidemiologicznych dla Polski, w szczególności analiz prognostycznych rozwoju COVID-19 w Polsce, przygotowanych przez IHME (The Institute for Health Metrics and Evaluation) i opracowanych przez AOTMiT w ramach współpracy międzynarodowej.

Wartości parametrów modelu ekonomicznego dotyczących skuteczności klinicznej produktu leczniczego Paxlovid oparto o wyniki badania rejestracyjnego *EPIC-HR* (publikacja główna: *Hammond 2022*), jedyne badania RCT dla produktu Paxlovid włączonego do analizy klinicznej. Wykorzystane wyniki posłużyły do oszacowania wpływu leczenia na czas trwania objawów COVID-19, ryzyko konieczności hospitalizacji chorego z powodu zaostrzenia objawów oraz ryzyko zgonu.

6.1 Charakterystyka populacji modelu

Populację refundacyjną stanowią dorośli chorzy na COVID-19 (zakażenie potwierdzone wynikiem dodatnim testu), którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19), nie byli poddani hospitalizacji z powodu zaostrzenia COVID-19, oraz u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (czynniki zwiększające ryzyko progresji opisano szczegółowo w *APD Paxlovid 2023* oraz Rozdziale 2.1 niniejszego dokumentu).

Wykorzystany model ekonomiczny obejmuje łączną populację osób dorosłych z COVID-19 w ciągu jednego roku, z wyszczególnieniem:

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- wnioskowanej populacji refundacyjnej (nazywanej w modelu populacją „*high risk*”) oraz
- pozostałych zakażonych dorosłych, tj. spoza wnioskowanych wskazań refundacyjnych (nazywanej w modelu populacją „*standard risk*”, przy czym należy zaznaczyć, że populacja ta obejmuje również część pacjentów uznawanych wg wytycznych za chorych wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID, lecz nie spełniających bardziej restrykcyjnych kryteriów refundacyjnych)

Model umożliwia przedstawienie wyników analizy zarówno w całkowitej populacji osób dorosłych, jak i wyłącznie w populacji refundacyjnej, przy czym wybór populacji nie ma wpływu na wyniki inkrementalne (koszty, QALY, ICUR, uniknięte zdarzenia kliniczne), gdyż wyniki w populacji nie spełniającej wskazań refundacyjnych nie są różniące (w obu porównywanych ramionach modelu, w populacji „*standard risk*” stosowane jest wyłącznie standardowe leczenie bez zastosowania leków przeciwwirusowych). Z tego względu, w prezentacji wyników analizy (zob. Rozdział 11) ograniczono się wyłącznie do populacji zgodnej z wnioskiem (refundacyjnej).

Efekty zastosowania leczenia przeciwwirusowego w populacji modelowano na podstawie oszacowanego udziału populacji refundacyjnej („*high risk*”) w liczbie zakażeń osób dorosłych, udziału rynkowego produktu Paxlovid w tej populacji, oraz względnej skuteczności klinicznej produktu Paxlovid z zapobieganiu hospitalizacji i zgonów, pochodzącej z badania rejestracyjnego *EPIC-HR* (szczegóły w Rozdziale 6.3).

W wykorzystanym modelu farmakoekonomicznym, parametry epidemiologiczne dotyczące częstości zakażeń, hospitalizacji i zgonów wprowadzane są w podziale na populację (refundacyjną – „*high risk*” i pozostałych zakażonych – „*standard risk*”) oraz status zaszczepienia (zaszczepiony / niezaszczepiony), tj. w następujących podgrupach:

- populacja refundacyjna („*high risk*”), zaszczepieni,
- populacja refundacyjna („*high risk*”), niezaszczepieni,
- populacja nierefundacyjna („*standard risk*”), zaszczepieni,
- populacja nierefundacyjna („*standard risk*”), niezaszczepieni.

Udział poszczególnych podgrup w liczbie zakażeń wyznaczany jest na podstawie udziału epidemiologicznego populacji refundacyjnej (*high-risk*), wyszczepialności w poszczególnych podgrupach oraz skuteczności szczepionki w zapobieganiu potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2. W niniejszej analizie nie uwzględniono ochronnego wpływu szczepienia na potwierdzone zakażenia, gdyż nie są dostępne dane dotyczące wyszczepialności osób testowanych na COVID-19. Przeprowadzona analiza danych dostępnych w portalu publicznym „Otwarte dane” (<https://dane.gov.pl/pl>; zbiór danych: „Statystyki zakażeń

i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19”) wskazują, że udział osób zaszczepionych w liczbie zakażeń w 2022 r. (w okresie 01.01-12.10) wyniósł 66%, tj. był praktycznie równy poziomowi wyszczepialności populacji dorosłej w Polsce (66,9% wg aktualnych danych ECDC). Fakt ten nie musi jednak świadczyć o braku wpływu szczepień na ryzyko zakażenia, gdyż prawdopodobna jest wyższa skłonność do testowania u osób zaszczepionych.

Udział wnioskowanej populacji refundacyjnej w łącznej liczbie rocznych przypadków COVID-19 osób dorosłych oszacowano na 16,4%, w oparciu o polskie dane epidemiologiczne oraz dane ze zbioru „Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19” udostępnionego w portalu „Otwarte dane”; szczegółowe oszacowanie przedstawiono w analizie wpływu na budżet (*BIA Paxlovid 2023*).

Zestawienie przyjętych w analizie podstawowej parametrów dotyczących udziału i wyszczepialności populacji refundacyjnej i nierefundacyjnej zawiera Tabela 5.

Tabela 5. Parametry dotyczące udziału i wyszczepialności populacji refundacyjnej i nierefundacyjnej.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Udział w liczbie potwierdzonych przypadków COVID-19 u dorosłych – populacja refundacyjna	16,4%	<i>BIA Paxlovid 2023</i>
Udział w liczbie potwierdzonych przypadków COVID-19 u dorosłych – populacja poza wskazaniem refundacyjnym	83,6%	100%- udział populacji refundacyjnej (16,4%)
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	76,1%	Założono na poziomie wyszczepialności w populacji osób starszych (60+), na podstawie danych udostępnionych w bazie ECDC ¹
Wyszczepialność – populacja poza wskazaniem refundacyjnym	65,1%	W oparciu o: wyszczepialność w populacji dorosłych (66,9% wg danych ECDC), wyszczepialność w populacji refundacyjnej (76,1% wg danych ECDC ¹) oraz udział populacji refundacyjnej (16,4%)

Prognoza przyszłej sytuacji epidemicznej, w tym liczby potwierdzonych zakażeń oraz przebiegu klinicznego choroby u osób zakażonych, jest uwarunkowana wieloma czynnikami i wysoce niepewna. W niniejszej analizie posłużono się prognozami epidemiologicznymi rozwoju COVID-19 w Polsce, przygotowanymi przez IHME (*The Institute for Health Metrics and Evaluation*) i dostępnymi do pobrania na stronie instytutu (<https://www.healthdata.org/covid/data-downloads>); prognozy IHME są na bieżąco opracowywane przez AOTMiT w ramach współpracy międzynarodowej. Ostatnią aktualizację modelu przeprowadzono 15.12.2022 r., z prognozą obejmującą okres od 4. lutego 2020 r. do 1. kwietnia 2023 r.

¹ <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html>

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W niniejszej analizie wykorzystano model referencyjny (podstawowy) IHME, gdyż założenia tego scenariusza w największym stopniu odpowiadają aktualnej sytuacji epidemicznej w Polsce (brak rutynowego stosowania leków przeciwwirusowych, brak powszechnego stosowania maseczek).

W analizie podstawowej przyjęto, że przebieg epidemii COVID-19 (liczba zachorowań, hospitalizacji i zgonów) będzie analogiczny do prognozowanego w okresie od 1. kwietnia 2022 r. do 31 marca 2023 r. (ostatnie 12 miesięcy uwzględnione w prognozie IHME). Przyjęty przedział czasowy odzwierciedla aktualną sytuację epidemiczną w kraju (dominacja wariantu Omikron) i obowiązujące zasady związane ze stanem zagrożenia epidemicznego, tj. stan po zniesieniu większości obostrzeń (od dnia 28 marca 2022 r.), w tym nakazu zakrywania maseczką ust i nosa, obowiązku zachowania dystansu społecznego w pomieszczeniach zamkniętych, izolacji i kwarantanny dla osób zakażonych COVID-19 oraz ograniczeń w podróżowaniu do Polski z państw członkowskich Unii Europejskiej, ze strefy Schengen oraz spoza strefy Schengen.

Jako że prognozy IHME dotyczą populacji ogólnej bez podziału na wiek, liczbę zakażeń osób dorosłych oszacowano przy dodatkowym założeniu, że 91,1% stwierdzonych przypadków dotyczy osób dorosłych (wartość oszacowana na podstawie analizy danych ze zbioru: „Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19” dostępnych w portalu publicznym „Otwarte dane”, w okresie od 1. kwietnia 2022 r.); zob. Tabela 6.

Tabela 6. Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 u osób dorosłych (analiza podstawowa).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	613 406	Prognoza IHME na okres 01.04.2022-31.03.2023 (parametr <i>cases_mean</i> modelu IHME)
Udział dorosłych (18+) w liczbie potwierdzonych przypadków COVID-19	91,1%	„Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19”, okres od 01.04.2022
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 (dorośli)	559 037	Iloczyn powyższych wartości

Uwzględniając omówione wyżej założenia dotyczące: udziału populacji refundacyjnej w liczbie potwierdzonych przypadków COVID-19 oraz braku wpływu szczepienia na potwierdzone w systemie zakażenia, rozkład liczby rocznych zakażeń w podziale na populację (refundacyjna / nierefundacyjna) i status szczepienia przedstawia się następująco (zob. Tabela 7):

Tabela 7. Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 u osób dorosłych (analiza podstawowa).

Parametr	Liczba rocznych zakażeń	Źródło/komentarz
populacja refundacyjna („ <i>high-risk</i> ”), niezaszczepieni	21 887	

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

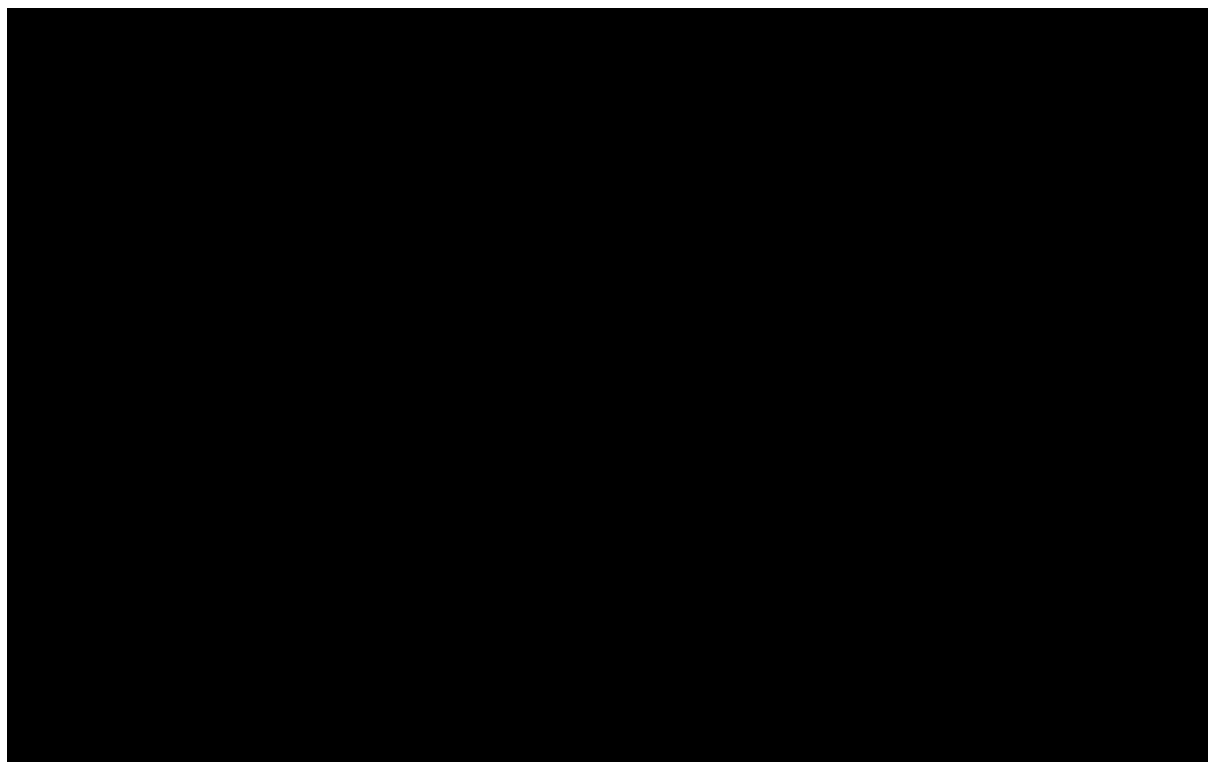
w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Parametr	Liczba rocznych zakażeń	Źródło/komentarz
populacja refundacyjna („high-risk”), zaszczepieni	69 691	
populacja refundacyjna („high-risk”), łącznie	91 578	Na podstawie: łącznej liczby zakażeń osób dorosłych (Tabela 6), udziału populacji refundacyjnej w liczbie zakażeń oraz statusu wyszczepienia (Tabela 5)
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, niezaszczepieni	163 154	
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, zaszczepieni	304 305	
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, łącznie	467 459	

Prognozowana liczba nowych stwierdzonych przypadków COVID-19 w populacji wnioskowanej (refundacyjnej) wynosi 91,6 tys. przypadków rocznie.

Rozkład liczby przypadków COVID-19 na poszczególne dni roku, przyjęty zgodnie z prognozą IHME w okresie kwiecień 2022 r. - marzec 2023 r., przedstawiono na poniższym wykresie oraz w załączniku 15.5.

Wykres 2. Prognozowana liczba nowych stwierdzonych zachorowań na COVID-19 (populacja refundacyjna i populacja nierefundacyjna).



Do leczenia produktem Paxlovid kwalifikują się chorzy objawowi. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W związku z powyższym, w analizie podstawowej założono, [REDAKTOWANE] pacjentów testowanych na COVID-19 stanowią chorzy objawowi. Założono także, że w momencie stwierdzenia zakażenia chorzy są początkowo leczeni w warunkach ambulatoryjnych (bez tlenoterapii). Oznacza to, że prognozowana liczba osób spełniających kryteria do zastosowania produktu Paxlovid wynosi 91,6 tys. w okresie jednego roku (zob. Tabela 7).

6.2 Modelowanie przebiegu klinicznego choroby (bez leczenia przeciwwirusowego)

Oszacowanie parametrów związanych z przebiegiem klinicznym choroby u osób z potwierdzonym, zarejestrowanym w systemie zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2, wykonano w oparciu o prognozy IHME. Zgodnie z założonym scenariuszem przyszłego przebiegu epidemii (na poziomie jak w pierwszym roku po zniesieniu obostrzeń), w analizie podstawowej wykorzystano prognozy na okres 01.04.2022-31.03.2023. W szczególności wykorzystano następujące wyniki modelu prognostycznego IHME:

- Dzienna liczba nowych przyjęć do szpitala z powodu COVID-19 (parametr *admis_mean*),
- Dzienna liczba zajętych łóżek na OIT przez pacjentów z COVID-19 (parametr *icu_beds_mean*),
- Dzienna liczba raportowanych zgonów z powodu COVID-19 (parametr *seir_daily_unscaled_mean*).

W pierwszym etapie wyznaczenia głównych parametrów przebiegu klinicznego COVID-19 w modelu ekonomicznym, tj.

- Odsetka hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem (w podziale na populację refundacyjną / nierefundacyjną oraz status zaszczepienia)
- Śmiertelności wśród chorych leczonych ambulatoryjnie (w podziale na populację refundacyjną / nierefundacyjną oraz status zaszczepienia)
- Śmiertelności wśród chorych hospitalizowanych (w podziale na populację refundacyjną / nierefundacyjną oraz status zaszczepienia),

wyznaczono roczną liczbę nowych hospitalizacji oraz zgonów osób dorosłych. Jako że prognozy IHME obejmują populację ogólną bez podziału na wiek, liczbę hospitalizacji i zgonów osób dorosłych oszacowano przy założeniach, że 97,8% hospitalizacji i 99,9% zgonów z powodu COVID-19 dotyczy osób

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

dorosłych. Udział dorosłych w liczbie hospitalizacji obliczono w oparciu dane dot. liczby hospitalizacji według grup wiekowych (z głównej przyczyny U07.1: COVID-19, wirus potwierdzony testem laboratoryjnym), zaczerpnięte z wyników Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej w 2021 r. Udział w liczbie zgonów oszacowano na podstawie analizy danych ze zbioru: „Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19” dostępnych w portalu publicznym „Otwarte dane”, w okresie od 1. kwietnia 2022 r. (zob. Tabela 8).

Tabela 8. Liczba hospitalizacji z powodu COVID-19 u osób dorosłych (analiza podstawowa).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Liczba nowych hospitalizacji z powodu COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	32 521	Prognoza IHME na okres 01.04.2022-31.03.2023 (parametr <i>admis_mean</i> modelu IHME)
Udział dorosłych (18+) w liczbie hospitalizacji z powodu COVID-19	97,8%	Badanie Chorobowości Szpitalnej Ogólnej za 2021 r.
Liczba nowych hospitalizacji z powodu COVID-19 (dorośli)	31 798	Iloczyn powyższych wartości

Na potrzeby wyznaczenia śmiertelności w podziale na chorych leczonych ambulatoryjnie i wymagających hospitalizacji, w modelu przyjęto, że 88,7% zgonów z powodu COVID-19 dotyczy pacjentów hospitalizowanych. Odsetek ten zaczerpnięto z raportu GUS „Sytuacja demograficzna Polski do 2020 r.” (Tabela 23. Zgony według miejsca zgonu, w tym z powodu COVID-19 w wybranych latach). Przyjęty odsetek dotyczy zgonów z 2020 r., brak jednak bardziej aktualnych danych dla wskazanego parametru.

Tabela 9. Liczba zgonów z powodu COVID-19 u osób dorosłych (analiza podstawowa).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Liczba zgonów z powodu COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	4 583	Prognoza IHME na okres 01.04.2022-31.03.2023 (parametr <i>seir_daily_unscaled_mean</i> modelu IHME)
Udział dorosłych (18+) w liczbie zgonów z powodu COVID-19	99,9%	„Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19”, okres od 01.04.2022
Liczba zgonów z powodu COVID-19 (dorośli)	4 578	Iloczyn powyższych wartości
w tym: zgony pacjentów leczonych ambulatoryjnie	517	11,3% łącznej liczby zgonów (na podst. GUS)
zgony pacjentów hospitalizowanych	4 060	88,7% łącznej liczby zgonów (na podst. GUS)

Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób dorosłych, wyznaczone w oparciu o powyższe dane (na podst. prognoz na okres 01.04.2022-31.03.2023), podsumowano w poniższej tabeli.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 10. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób dorosłych (na podst. prognoz na okres 01.04.2022-31.03.2023).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem	5,7%	liczba hospitalizowanych / liczba zakażonych
Śmiertelność u osób z potwierdzonym zakażeniem – łącznie, w tym:	0,8%	liczba zgonów / liczba zakażonych
Śmiertelność wśród hospitalizowanych	12,8%	liczba zgonów w szpitalu / liczba hospitalizowanych
Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie	0,1%	liczba zgonów poza szpitalem / (liczba zakażonych – liczba hospitalizowanych)

W kolejnym etapie oszacowania wyznaczono wskaźniki hospitalizacji i zgonów w podziale na populację refundacyjną („*high-risk*”) i nier refundacyjną (tj. dorosłych chorych nie spełniających kryteriów objęcia refundacją leku Paxlovid; „*standard risk*”). Zarówno prognozy IHME, jak i dane udostępniane NFZ i MZ nie zawierają informacji nt. przebiegu COVID-19 w populacji określonej we wniosku, nie odnaleziono również badań odnoszących się ściśle do wnioskowanej populacji. W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto, że wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji refundacyjnej będą takie jak w grupie osób starszych (≥ 65 r.ż.). Założenie to było podyktowane dostępnością danych dotyczących zachorowań, hospitalizacji i zgonów w Polsce w podziale na kategorie wiekowe oraz tym, że zgodnie z wykonanym oszacowaniem epidemiologicznym zdecydowaną większość chorych z populacji refundacyjnej będą stanowić osoby powyżej 65 r.ż. (szczegóły w *BIA Paxlovid 2023*). Biorąc pod uwagę, że wnioskowane kryteria refundacyjne są restrykcyjne (np. u osób ≥ 65 r.ż. wymagana jest obecność co najmniej dwóch innych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 lub obecność immunosupresji lub aktywnego nowotworu), wydaje się, że założenie ryzyka hospitalizacji i zgonu w populacji refundacyjnej na poziomie obserwowanym w ogólnej populacji osób starszych (obejmującej również chorych bez czynników ryzyka innych niż wiek) może stanowić podejście konserwatywne.

Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w grupie 65+ wyznaczono w oparciu o następujące dane:

- udział osób powyżej 65 r.ż. w liczbie zarejestrowanych zakażeń wyniósł 38,0% w okresie od 1. kwietnia 2022 r. (na podstawie analizy danych ze zbioru: „Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19” dostępnych w portalu publicznym „Otwarte dane”)
- udział osób powyżej 65 r.ż. w liczbie zgonów z powodu COVID-19 wyniósł 91,3% w okresie od 1. kwietnia 2022 r. (na podstawie analizy danych ze zbioru: „Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19” dostępnych w portalu publicznym „Otwarte dane”)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- udział osób powyżej 65 r.ż. w liczbie hospitalizacji COVID-19 oszacowano na 75,0% dla okresu od 1. kwietnia 2022 r., w oparciu o dostępne dane z 2021 r. (62% udziału grupy 65+ w liczbie hospitalizowanych i 85% w liczbie zgonów) i założenie takiego samego ryzyka względnego zgonu hospitalizowanych w grupie 65+ vs 65- jak w 2021 r.

Oszacowane wskaźniki hospitalizacji i zgonu w grupie 65+ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób 65+ (na podst. prognoz na okres 01.04.2022-31.03.2023).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem	11,2%	liczba hospitalizowanych / liczba zakażonych
Śmiertelność u osób z potwierdzonym zakażeniem – łącznie, w tym:	2,0%	liczba zgonów / liczba zakażonych
Śmiertelność wśród hospitalizowanych	15,6%	liczba zgonów w szpitalu / liczba hospitalizowanych
Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie	0,3%	liczba zgonów poza szpitalem / (liczba zakażonych – liczba hospitalizowanych)

Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji niespełniającej kryteriów refundacyjnych obliczono na podstawie wskaźników w populacji ogólnej dorosłych (Tabela 10), w populacji refundacyjnej (Tabela 11) oraz udziału obu populacji w liczbie zakażeń (Tabela 5). Oszacowane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób dorosłych (na podst. prognoz na okres 01.04.2022-31.03.2023).

Parametr	Populacja refundacyjna („high risk”)	Pozostali dorośli („standard risk”)	Dorośli- ogółem
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem	11,2%	4,6%	5,7%
Śmiertelność u osób z potwierdzonym zakażeniem – łącznie, w tym:	2,0%	0,6%	0,8%
Śmiertelność wśród hospitalizowanych	15,6%	11,4%	12,8%
Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie	0,3%	0,1%	0,1%

Jak wspomniano w Rozdziale 6.1, model ekonomiczny wymaga wprowadzenia wskaźników hospitalizacji i zgonów w obu podgrupach (refundacyjnej i nier refundacyjnej) dodatkowo w podziale na status zaszczepienia. W tym celu na podstawie analizy danych ze zbioru: „Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19” dostępnych w portalu publicznym „Otwarte dane”, oszacowano skuteczność szczepień w zapobieganiu zgonów w okresie od 1. kwietnia 2022 r. Udział zaszczepionych w ww. okresie wyniósł 74% wśród zarejestrowanych zakażeń i 50% wśród

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

zgonów, co oznacza, że skuteczność szczepionki w zapobieganiu zgonów ogółem w tym okresie wyniosła 64,7%. Ze względu na brak polskich danych dotyczących wpływu statusu zaszczepienia na częstość przyjęć do szpitala, przyjęto taką samą skuteczność szczepień w zapobieganiu hospitalizacji jak oszacowaną dla zgonów.

Ostatecznie, wskaźniki hospitalizacji i zgonów wg statusu szczepienia wyznaczono w oparciu o wyznaczone wskaźniki bez podziału na wyszczepialność (zob. Tabela 12), odsetki zaszczepionych w obu populacjach (zob. Tabela 5) oraz względną redukcję ryzyka hospitalizacji / zgonu u zaszczepionych na poziomie 64,7%. Wartości przyjęte w analizie podstawowej przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w podziale na populację (refundacyjna / nierefundacyjna) i status zaszczepienia (analiza podstawowa).

Populacja	Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem	Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie	Śmiertelność wśród chorych hospitalizowanych
populacja refundacyjna („high-risk”), w tym:	11,2%	0,3%	15,6%
zaszczepieni	7,8%	0,2%	15,6%
niezaszczepieni	22,1%	0,6%	15,6%
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, w tym:	4,6%	0,1%	11,4%
zaszczepieni	2,8%	0,0%	11,4%
niezaszczepieni	8,0%	0,1%	11,4%
populacja dorosłych- łącznie	5,7%	0,1%	12,8%

Z uwagi na brak wiarygodnych danych polskich nt. częstości występowania długotrwałych objawów zakażenia koronawirusem (tzw. zespół pocovidowy, „długi COVID”), parametr ten zaczerpnięto z najnowszego przeglądu systematycznego z metaanalizą *O’Mahoney 2023*, w którym dokonano syntezy globalnych dowodów dotyczących rozpowszechnienia *long-COVID* w ogólnej populacji chorych po przebyciu zakażenia koronawirusem. Do przeglądu włączono 194 badania (w tym 106 przeprowadzonych w Europie) z udziałem 735 006 uczestników. Średnia częstość występowania zespołu post-COVID u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 wyniosła 52,6% (95% CI: 43,5%; 61,6%) (metaanaliza 48 badań), a u pacjentów leczonych ambulatoryjnie – 34,5% (95% CI: 21,9%; 49,7%) (metaanaliza 11 badań). Odsetki te przyjęto w analizie podstawowej; ze względu na brak oceny częstości long-COVID w podgrupach wysokiego ryzyka oraz oceny wpływu szczepień na rozpowszechnienie long-COVID, odsetki te przyjęto na tym samym poziomie dla populacji refundacyjnej i nierefundacyjnej oraz niezależnie od statusu zaszczepienia (zob. Tabela 14).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 14. Częstość występowania „długiego COVID” po przebytych zakażeniu.

Parametr	Odsetek chorych z PACS/long COVID wśród chorych leczonych ambulatoryjnie	Odsetek chorych z PACS/long COVID wśród chorych hospitalizowanych	Źródło/komentarz
populacja refundacyjna („high-risk”)	34,5%	52,6%	O’Mahoney 2023
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi	34,5%	52,6%	O’Mahoney 2023

Założenia dotyczące czasu trwania objawów u pacjentów leczonych ambulatoryjnie przyjęto zgodnie z założeniami modelu globalnego (zob. Tabela 15).

Tabela 15. Czas trwania objawów u chorych leczonych ambulatoryjnie.

Populacja	Czas trwania objawów [dni]	Źródło/komentarz
populacja refundacyjna („high-risk”), niezaszczepieni	10,5	Czas trwania objawów w populacji nieszczepionej ze standardowym ryzykiem $\times 1,5$ (na podst. HR = 1,5 dla populacji 60+ r.ż. jako przybliżenie populacji high-risk; źródło: Dinh 2021)
populacja refundacyjna („high-risk”), zaszczepieni	7	Założono jak dla nieszczepionej populacji ze standardowym ryzykiem
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, niezaszczepieni	7	Na podst. Dinh 2021 (czas do ustąpienia objawów oddechowych)
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, zaszczepieni	4,7	Czas trwania objawów w populacji szczepionej z wysokim ryzykiem / 1,5 (założono analogicznie jak dla nieszczepionych 50% dłuższy czas trwania objawów w populacji high-risk)

Przedstawione w niniejszym rozdziale parametry związane z przebiegiem choroby odnoszą się do „scenariusza istniejącego”, tj. ramienia komparatora (leczenie bez zastosowania leków przeciwwirusowych). W ramieniu ocenianej interwencji (zastosowanie Paxlovid w części populacji refundacyjnej), parametry te są odpowiednio modyfikowane zgodnie z przyjętymi w modelu parametrami skuteczności klinicznej przedstawionymi w Rozdziale 6.3.

6.3 Skuteczność terapii lekiem Paxlovid™

Skuteczność leczenia przeciwwirusowego w modelu definiowano poprzez: skrócenie czasu trwania zakażenia, zmniejszenie liczby hospitalizacji, zmniejszenie liczby dni zakażenia objawowego, zmniejszenie liczby zgonów oraz zmniejszenie liczby przypadków long-COVID.

W tabeli poniżej przedstawiono parametry dotyczące skuteczności terapii produktem leczniczym Paxlovid™ (NIR/RIT + SoC) względem leczenia standardowego (SoC), które wykorzystano w analizie podstawowej.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 16. Parametry skuteczności leczenia (nirmatrelwir/rytonawir +SoC).

Parametr	NIR/RIT + SoC	Źródło/komentarz
Skuteczność leczenia w populacji refundacyjnej		
Skrócenie czasu trwania zakażenia	■	■
Zmniejszenie liczby hospitalizacji	87,8%	Badanie EPIC-HR
Zmniejszenie liczby zgonów	87,8%	Badanie EPIC-HR (przyjęto na poziomie skuteczności w zapobieganiu hospitalizacjom, gdyż ze względu na zbyt niską liczbę zgonów w badaniu, niezależne oszacowanie wpływu leczenia na zmniejszenie liczby zgonów nie było wiarygodne; warto jednak zaznaczyć, że w badaniu EPIC-HR nie zaobserwowano zgonów w ramieniu Paxlovid, przy 12 zgonach w ramieniu SoC, co oznacza, że skuteczność obliczona w oparciu o niewielką liczbę zdarzeń (96,0%) była wyższa od przyjętej w analizie)
Zmniejszenie liczby przypadków PACS/long COVID	0 *	Aktualnie brak danych
Skrócenie czasu występowania objawów COVID-19	■	■

[^] dane nieopublikowane

* rozpowszechnienie long-COVID jest wyższe u pacjentów hospitalizowanych (zob. Tabela 14, Rozdział 6.2), zatem redukcja częstości hospitalizacji w ramieniu Paxlovid prowadzi pośrednio do zmniejszenia liczby przypadków long-COVID w ramieniu ocenianej interwencji niezależnie od ustawienia parametru skuteczności na 0.

Przedstawione parametry skuteczności odnoszą się wyłącznie do pacjentów otrzymujących leczenie przeciwwirusowe, tj. części (■) populacji refundacyjnej w strategii „Paxlovid”. Parametry względnej skuteczności (VE) posłużyły do przeliczenia ryzyka zdarzeń u leczonych przeciwwirusowo. Przykładowo, prawdopodobieństwo hospitalizacji u leczonego produktem Paxlovid wyznaczano jako iloczyn bazowego prawdopodobieństwa hospitalizacji w populacji refundacyjnej (zob. Tabela 13 w Rozdziale 6.2) i wartości 1-VE.

U chorych nieotrzymujących leczenia przeciwwirusowego, przebieg choroby jest modelowany zgodnie z parametrami omówionymi w Rozdziale 6.2.

7 Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P) (zob. Rozdział 4.4).

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania kosztów szczegółowo omówiono w kolejnych podrozdziałach.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

7.1 Schemat naliczania kosztów w modelu

Model podstawowy (krótkookresowy)

W modelu jednorocznym uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

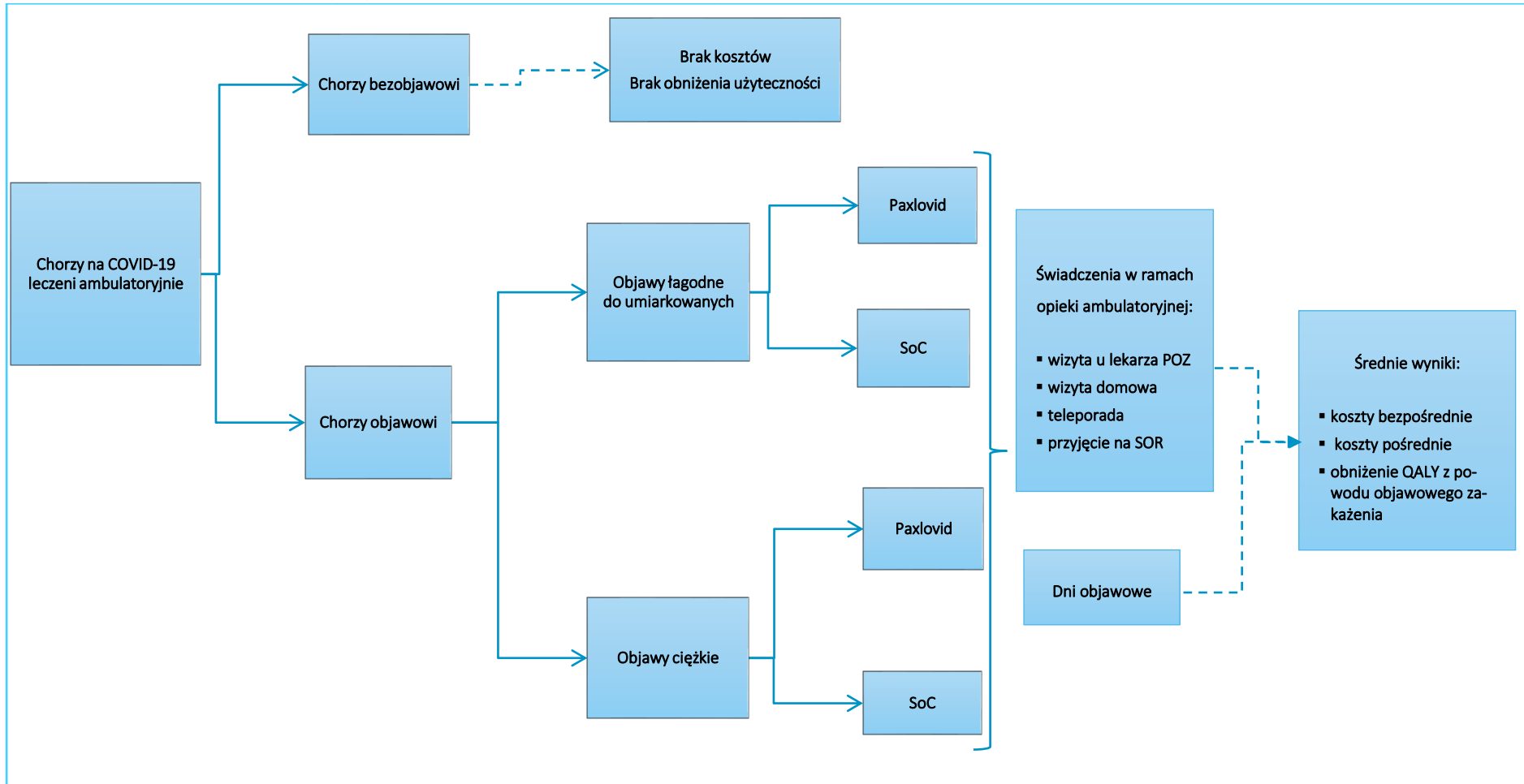
- koszty lekowe (leczenie przeciwwirusowe),
- koszty opieki ambulatoryjnej,
- koszty hospitalizacji,
- koszty pobytu na oddziale intensywnej terapii,
- koszty rehabilitacji po przebyciu COVID-19
- koszty długookresowych następstw COVID (PACS / zespół pocovidowy / „long COVID”).

Kalkulację kosztów choroby przeprowadzono w oparciu o dwa drzewa decyzyjne, reprezentujące przebieg choroby:

- *Outpatient decision tree*: u pacjentów leczonych ambulatoryjnie
- *Hospital decision tree*: u pacjentów wymagających hospitalizacji

W modelu założono, że wszyscy pacjenci z potwierdzonym zakażeniem są początkowo leczeni zgodnie ze ścieżką ambulatoryjną (tj. mają naliczane koszty wg ambulatoryjnego drzewa decyzyjnego), a w przypadku konieczności hospitalizacji dodatkowo naliczane są średnie koszty opieki szpitalnej zgodnie ze szpitalnym drzewem decyzyjnym.

Ogólny schemat drzewa decyzyjnego dla leczenia ambulatoryjnego przedstawia Wykres 3.

Wykres 3. Schemat drzewa decyzyjnego dla leczonych ambulatoryjnie (*Outpatient decision tree*).

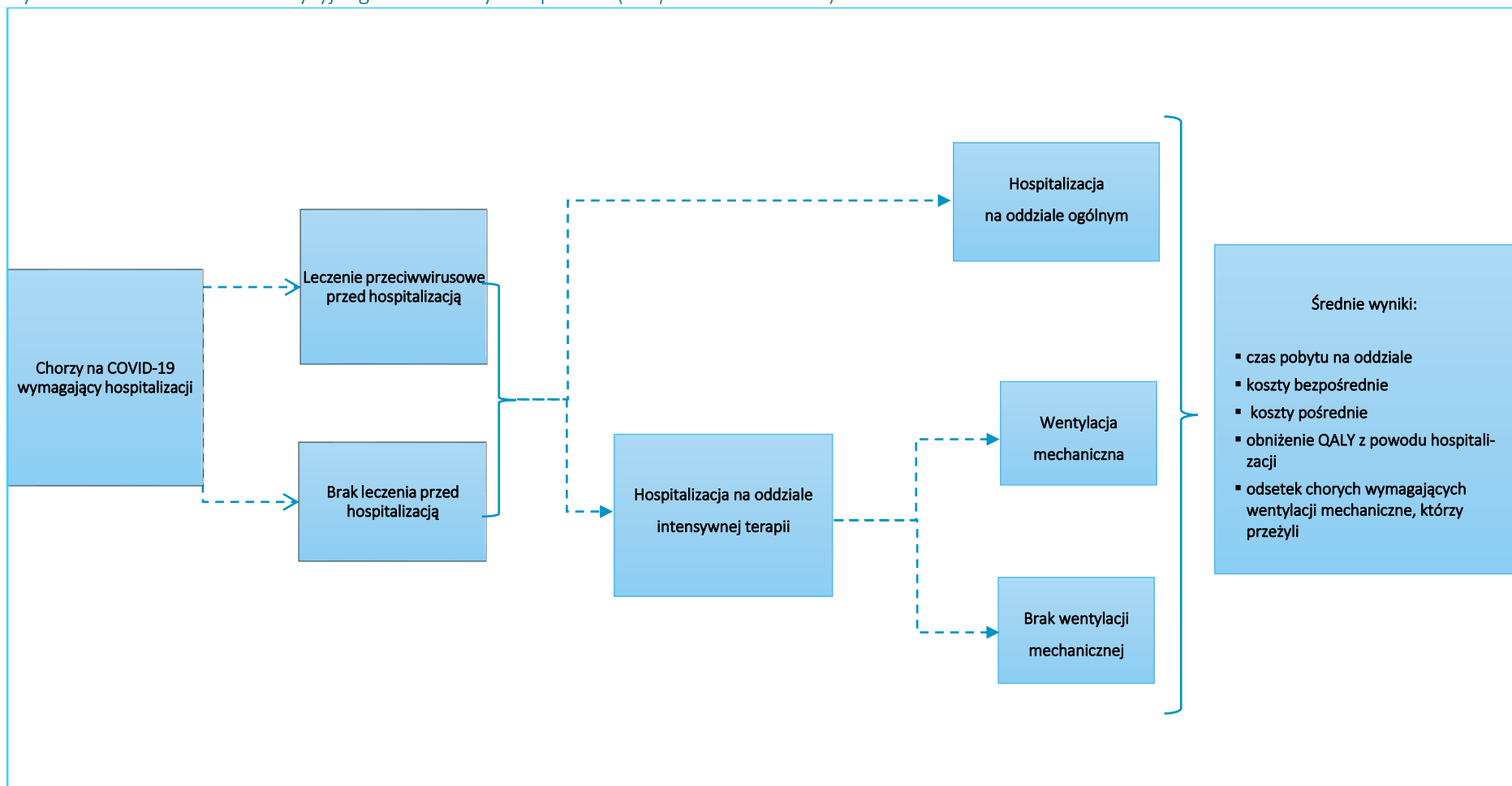
Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W analizie opartej na przedstawionym powyżej drzewie decyzyjnym uwzględniono stratyfikację względem statusu populacji (populacja refundacyjna vs populacja poza wskazaniem do refundacji) oraz statusu szczepienia (zaszczepieni vs niezaszczepieni). Chorych bezobjawowych traktowano jak niezdiagnozowanych, dla których nie nalicza się kosztów leczenia czy obniżenia QALY. Pacjenci, u których potwierdzono objawy zakażenia SARS-CoV-2, byli klasyfikowani względem nasilenia objawów (łagodne, umiarkowane lub ciężkie), gdyż stopień nasilenia objawów determinował czas ich trwania oraz rodzaj naliczanych świadczeń (np. wizyta u lekarza POZ, teleporada lub wizyta domowa, wizyta na SOR).

Aby uzyskać uśrednione koszty kohortowe, pomnożono szacowane odsetki chorych wymagających leczenia ambulatoryjnego oraz koszty jednostkowe poszczególnych świadczeń ujętych w ramach opieki ambulatoryjnej. Koszty leczenia ambulatoryjnego oszacowano oddzielnie dla chorych leczonych produktem Paxlovid oraz dla przyjmujących standardowe leczenie wspomagające. Zgodnie z przyjętymi w modelu stanami zdrowotnymi, pacjenci mogą przeżyć i przejść do modelu dożywotniego lub przejść do stanu zgonu. W przypadku przeżycia – chorzy mogą przejść do stanu całkowitego wyleczenia lub stanu z powikłaniami po zakażeniu (ostry zespół pcowidowy).

Średnie koszty leczenia pacjentów wymagających hospitalizacji również szacowano w oparciu o model drzewa decyzyjnego, określającego średnie koszty bezpośrednie i pośrednie analizowanej kohorty – szczegóły przedstawia kolejny schemat.

Wykres 4. Schemat drzewa decyzyjnego dla leczonych szpitalnie (*Hospital decision tree*).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Analiza z wykorzystaniem powyższego drzewa decyzyjnego miała na celu uzyskanie wyników dotyczących kosztów pośrednich i bezpośrednich, a także średniej długości pobytu pacjenta na oddziale (LOS, z ang. *length of stay*), obniżenia użyteczności związanej z hospitalizacją oraz odsetka pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej, którzy przeżyli i zakończyli hospitalizację (dane pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej wykorzystano w modelu dożywotnim).

W przypadku hospitalizacji nie uwzględniano różnicowania nasilenia objawów choroby oraz terapii przeciwwirusowych (lub przeciwciałami monoklonalnymi) stosowanych w trakcie hospitalizacji. Jako hospitalizację definiowano: leczenie na oddziale ogólnym oraz leczenie na oddziale intensywnej terapii z lub bez konieczności wentylacji mechanicznej chorego. Do każdego typu hospitalizacji przypisywano specyficzne dla niego ryzyko zgonu pacjenta. Koszty lekowe naliczono każdemu pacjentowi poddanemu hospitalizacji (odpowiednio dla chorych przyjmujących Paxlovid + SoC oraz nie leczonych przeciwwirusowo).

Model dodatkowy (dożywotni)

Koszty z modelu krótkookresowego są przekierowywane do modelu dożywotniego w celu oszacowania kosztów związanych z leczeniem długotrwałych powikłań po przebyciu COVID-19 u chorych, którzy przeżyli.

Kohorta uwzględniona w modelu, która przeżyła ocenę krótkoterminową i nie doświadczyła żadnych długoterminowych następstw COVID-19, ma naliczane koszty dożywotnio w wysokości średnich wydatków na służbę zdrowia *per capita*.

7.2 Historyczne i obowiązujące zasady finansowania świadczeń z zakresu opieki nad pacjentami z COVID-19

Zasady finansowania leczenia COVID-19 zmieniały się w czasie w zależności od poziomu zagrożenia epidemicznego. Do końca marca 2022 r., tj. w okresie obowiązywania stanu pandemii lub epidemii oraz obowiązywania obostrzeń (dotyczących nakazu zakrywania maseczką ust i nosa, obowiązku zachowania dystansu społecznego w pomieszczeniach zamkniętych, izolacji i kwarantanny dla osób zakażonych SARS-CoV-2 i ograniczeń w podróżowaniu), wszystkie świadczenia realizowane w związku z leczeniem COVID-19 rozliczano w oparciu o wycenę zawartą w Katalogu produktów rozliczeniowych, stanowiącym załącznik do zarządzeń w sprawie zasad sprawozdawania oraz warunków rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19. Przykładowo,

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

hospitalizacja związana z COVID-19 posiadała wycenę za osobodzień, w odróżnieniu od ogólnego systemu JGP (z wyceną za łączny pobyt).

Od 1. kwietnia 2022 r., w związku ze zmniejszeniem zagrożenia epidemicznego, katalog produktów rozliczeniowych zawężono do rehabilitacji oraz podania szczepionki, a od 1 lipca 2022 r. wyłącznie do świadczenia podania szczepionki, a wszystkie pozostałe świadczenia wykonywane w związku z leczeniem COVID-19 finansowane są tym samym trybem jak dla leczenia pacjentów nie-covidowych (na podstawie umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej). W szczególności, w celu umożliwienia rozliczenia świadczeń udzielanych na rzecz pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 w ramach systemu JGP, do grup: D18 - Zapalenie płuc nietypowe, D52 - Niewydolność oddechowa, S57 - Inne choroby wirusowe (oraz dwóch grup pediatrycznych P04 i P30) dodano nowe kody rozpoznania zasadniczego COVID-19: (U07.1: COVID-19, wirus potwierdzony testem laboratoryjnym).

W analizie podstawowej uwzględniono koszty zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczenia świadczeń (na zasadach ogólnych). Ze względu na brak danych dotyczących np. średniego kosztu hospitalizacji w grupach D18, D52 i S57 u pacjentów z rozpoznaniem COVID-19 (U07.1), uznano za zasadne przetestowanie w ramach analizy scenariuszy kosztów naliczanych wg zasad obowiązujących przed dn. 1. kwietnia 2022 r., uznając, że wyceny z Katalogu produktów rozliczeniowych mogą bardziej realistycznie odzwierciedlać koszty leczenia COVID-19 niż ogólne dane ze statystyk JGP. Z tego względu parametry kosztowe modelu przedstawiono – tam, gdzie było to zasadne – wg aktualnych i historycznych warunków finansowania.

7.3 Parametry kosztowe modelu

7.3.1 Koszty leczenia przeciwwirusowego (produkt leczniczy Paxlovid™)

Koszt jednostkowy opakowania leku Paxlovid™ przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją przedstawionymi w Rozdziale 3.

Zgodnie z zalecanym schematem podawania wnioskowanej interwencji, w trakcie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia zużywane jest jedno opakowanie produktu Paxlovid 150 mg + 100 mg tabletki powlekane. Koszt leku przeciwwirusowego na jednego leczonego odpowiada zatem kosztowi opakowania jednostkowego produktu Paxlovid i jest równy:

- Cenie detalicznej w wariantach bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- Cenie detalicznej pomniejszonej o dopłatę świadczeniobiorcy w wariantcie bez uwzględnienia RSS z perspektywy płatnika publicznego (PPP)
- Cenie detalicznej [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)
- Cenie detalicznej [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika publicznego (PPP); zob. Tabela 17.

Tabela 17. Koszt leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem produktu Paxlovid na jednego leczącego.

Wariant	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
Bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
Z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z założeniem dotyczącym udziału ocenianej interwencji (zob. Rozdział 4.3), koszt leczenia przeciwwirusowego naliczono w ramieniu ocenianej interwencji, u [REDACTED] pacjentów spełniających kryteria refundacyjne do leczenia produktem Paxlovid.

7.3.2 Koszty opieki ambulatoryjnej

Zgodnie z przedstawionym schematem leczenia ambulatoryjnego, w modelu ekonomicznym możliwe było określenie zużycia zasobów dla następujących kategorii świadczeń:

- Wizyta u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ),
- Wizyta domowa,
- Teleporada,
- Wizyta w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR),
- Zakład opieki długoterminowej.

Zgodnie z założeniem modelu globalnego w analizie podstawowej przyjęto, że standardowe postępowanie w przypadku łagodnego i umiarkowanego zakażenia obejmuje dwie wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Założenie to – choć upraszczające – nie ma jednak wpływu na wydatki inkrementalne, gdyż koszty leczenia ambulatoryjnego naliczane są u wszystkich zakażonych (których liczba jest jednaka w ramieniu Paxlovid i SoC) oraz nie zakładano wpływu leczenia przeciwwirusowego na zużycie

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

zasobów związanych z leczeniem ambulatoryjnym. W związku z powyższym, nie rozpatrywano w analizie wariantów ze zużyciem innych opcjonalnych świadczeń.

Świadczenia z zakresu POZ są rozliczane poprzez roczną stawkę kapitulacyjną za każdego pacjenta z aktywnej listy. Jako że stawka kapitulacyjna jest niezależna od liczby świadczeń zrealizowanych u pacjenta, w analizie podstawowej (finansowanie świadczeń związanej z COVID-19 na zasadach ogólnych) przyjęto zerowy koszt wizyty u lekarza POZ. W analizie scenariuszy (finansowanie świadczeń związanych z COVID-19 w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych) przyjęto wycenę świadczenia „Porada lekarska na rzecz pacjenta z dodatnim wynikiem testu diagnostycznego w kierunku SARS-CoV-2” o wartości 75 zł (zał. 1 do NFZ 14/2022/DSOZ), tj. 150 zł (2 porady) na jednego pacjenta leczonego ambulatoryjnie.

Ponadto w analizie uwzględniono koszty farmakoterapii stosowanej objawowo i wspomagająco w warunkach domowych. W oparciu o „Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, na dzień 23 lutego 2022” (Flisiak 2022), „Zalecenia Farmakoterapia COVID-19” (AOTMiT Farmakoterapia COVID-19 2021) oraz „Stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej z dnia 22.12.2021” przyjęto, że leczenie pacjentów z łagodnym oraz umiarkowanym przebiegiem COVID-19 powinno obejmować zastosowanie:

- leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych
- leków przeciwkaszlowych
- wziewnego budezonidu w dawce 800 mcg 2 razy dziennie (zalecane w przypadku osób starszych oraz osób z chorobami współtowarzyszącymi)
- suplementacji witaminy D3.

Przyjęte koszty farmakoterapii podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 18. Koszt leków stosowanych u chorych z łagodnym / umiarkowanym przebiegiem COVID-19.

Kategoria leku	Produkt leczniczy	Cena jednostkowa	Źródło danych cenowych
Przeciwbólowy / przeciwgorączkowy / przeciwkaszlowy	Gripex, 24 tabl. (paracetamol / dekstrometorfan / pseudoefedryna)	30,83 zł	Portal gdziepolek.pl Dane za luty 2023
Budezonid wziewny	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg, 60 szt.	41,25 zł	MZ 20/02/2023 (cena detaliczna)
Witamina D3	Vigantoletten 1000, 90 tabl	36,33 zł	Portal gdziepolek.pl Dane za luty 2023
Łączny koszt leków		108,41 zł	Suma powyższych

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wszystkie uwzględnione leki są pełnopłatne dla świadczeniobiorcy (OTC lub – w przypadku budezonidu – wydawane na receptę ze 100% odpłatnością), w związku z czym koszt farmakoterapii z perspektywy płatnika publicznego (PPP) wynosi 0 zł, a z perspektywy wspólnej (PPP+P) – 108,41 zł.

7.3.3 Koszty hospitalizacji

Jak wspomniano w rozdziale 7.2, zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń udzielanych na rzecz pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2, hospitalizacja dorosłych pacjentów z COVID-19 może być rozliczana w ramach jednej z grup JGP (zał. 1 do NFZ 41/2022/DSOZ):

- D18 - Zapalenie płuc nietypowe,
- D52 - Niewydolność oddechowa,
- S57 - Inne choroby wirusowe.

Średnią wartość punktową grup zaczerpnięto z portalu NFZ „Statystyki JGP”. Najbardziej aktualne dostępne wyceny za 2020 r. zaktualizowano o wskaźnik CPI w kategorii "Zdrowie" z 2021 r. (3,3%). Aktualną średnią cenę punktu w zakresie leczenia szpitalnego przyjęto na poziomie 1,59 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022).

Ze względu na brak danych dotyczących struktury hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem COVID-19 wg grup JGP, udziały każdej z grup przyjęto w oparciu o statystyki ogólne (bez podziału na wskazanie) za 2020 r. z portalu „Statystyki JGP”. Średni ważony koszt hospitalizacji w grupach D18 / D52 / S57 oszacowano na 5 947,74 zł (Tabela 19).

Tabela 19. Średni koszt hospitalizacji pacjenta z rozpoznaniem COVID-19 wg systemu JGP (analiza podstawowa).

Grupa JGP	Udział grupy w liczbie hospitalizacji	Średnia wartość jednostek grupy (pkt) *	Wartość grupy [zł] **
D18: Zapalenie płuc nietypowe	66,0%	4 185,22	6 874,10 zł
D52: Niewydolność oddechowa	23,6%	2 800,20	4 599,24 zł
S57: Inne choroby wirusowe	10,4%	1 905,61	3 129,91 zł
Średnia ważona	100%	3 621,22	5 947,74 zł

* w kalkulacjach wykorzystano średnie wartości jednostek grupy zamiast równoległe raportowanych w Statystykach NFZ średnich wartości jednostek hospitalizacji, gdyż średnie wartości jednostek hospitalizacji uwzględniają koszty innych produktów sumowanych do grupy, w tym pobytu na OIT (który uwzględniany jest oddzielnie w modelu; stąd uwzględnienie kosztów jednostek hospitalizacji prowadziłoby do podwójnego naliczania ww. kosztów)

** wycena punktowa w 2020 r. \times 1,033 (CPI) \times 1,59 zł (aktualna cena punktu)

Wg wyników Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej, średni czas hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem U07.1: COVID-19, wirus potwierdzony testem laboratoryjnym wyniósł 11,0 dni w 2020 i 2021 r. (BadChSzpOg 2022). Według opinii ekspertów biorących udział w ankiecie, aktualnie (stan po zniesieniu

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

oobstrzeń z dominacją wariantu Omikron) czas hospitalizacji chorych na COVID-19 [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (zob. Rozdział 15.2). Zbliżone dane przedstawiono w analizie retrospektywnej danych z rzeczywistej praktyki, dotyczących przebiegu klinicznego COVID-19 w Polsce (średni czas hospitalizacji 11,7 dni w okresie dominacji wariantu Delta (07.2021-12.2021) i 9,3 dni we wczesnym okresie dominacji wariantu Omikron (01-06.2022); *Flisiak 2023*). W niniejszym modelu przyjęto czas pobytu na poziomie 7 dni, przy czym ze względu na fakt, że wycena grup JGP jest – do określonego limitu dni pobytu (17-32 dni w zależności od grupy) – niezależna od liczby dni pobytu, założenie to nie ma wpływu na łączny koszt hospitalizacji w analizie podstawowej.

W analizie scenariuszowej (finansowanie świadczeń związanych z COVID-19 w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych), koszt osobodnia przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „Hospitalizacja pacjenta związana z leczeniem COVID-19 - SpO₂<95%” o wartości 630 zł za osobodzień (zał. 1 do *NFZ 14/2022/DSOZ*), tj. średnio 4 410 zł za hospitalizację 7-dniową.

Zgodnie ze schematem naliczania kosztów w modelu (drzewo decyzyjne dla leczenia szpitalnego; zob. Wykres 4), koszt hospitalizacji naliczono wszystkim hospitalizowanym z powodu COVID-19, w tym również pacjentom wymagającym następnie przyjęcia na oddział intensywnej terapii (OIT), zob. Rozdział 7.3.4.

7.3.4 Koszty pobytu na oddziale intensywnej terapii (OIT)

Oszacowanie kosztów związanych z pobytem na oddziale intensywnej terapii (OIT) jest wynikiem mnożenia trzech parametrów modelu:

- Odsetka hospitalizowanych (na oddziale ogólnym), którzy wymagają następnie przyjęcia na OIT,
- Średniego czasu pobytu na OIT (w dniach),
- Średniego kosztu osobodnia pobytu na OIT.

W modelu globalnym produktu Paxlovid, odzwierciedlającym warunki brytyjskie, przyjęto następujące założenia dotyczące zużycia zasobów związanych z ICU:

- Odsetek hospitalizowanych na OIT: 43,15% (na podstawie modelu prognostycznego *Estiri 2021*),
- Odsetek pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej (MV) na OIT: 43,75% (na podstawie modelu prognostycznego *Estiri 2021*)

- Średni czas hospitalizacji na OIT: 13,4 dni (pacjenci bez MV; *Vekaria 2021*) + dodatkowo 7,97 dni u pacjentów wymagających MV (*Hazard 2020*); średnia (ważona odsetkiem pacjentów na MV) długość pobytu = 16,9 dnia.

W odróżnieniu od danych dotyczących zachorowań, hospitalizacji i zgonów, informacje dotyczące zużycia zasobów związanych z pobytem na OIT nie są publicznie raportowane dla Polski. W ramach przeglądu literatury zidentyfikowano szereg badań, w których podawano częstość przyjęcia na OIT oraz średni czas pobytu na OIT w Polsce; dane te zestawiono w załączniku do niniejszej analizy (zob. Rozdział 15.6). Z odnalezionych danych wynika, że odsetek przyjęć na OIT był niski w pierwszych miesiącach pandemii (ok. 5% w 2020 r.; *Gujski 2021*) i wzrósł do ok. 10-15% w kolejnych falach. Zakres średniego czasu pobytu na oddziale był szeroki (8-26 dni), przy czym – ze względu na prawostronną skośność rozkładu czasu pobytu – wartości przedstawione w medianach były generalnie niższe od wartości średnich. Odnalezione dane wiążą się z następującymi ograniczeniami:

- Większość badań obejmowała wczesny okres pandemii (2020 r.), w którym organizacja opieki nad chorymi z COVID-19 odbiegała od stanu obecnego; żadne z badań nie uwzględniało przedziału czasowego uwzględnionego w analizie podstawowej (stan po zniesieniu obostrzeń / dominacja wariantu Omikron);
- badania były w większości jednośrodkowe i obejmowały pacjentów o różnym nasileniu objawów, co utrudnia ekstrapolację wyników na cały kraj;
- przedstawione dane dot. zużycia OIT nie odnosiły się do populacji docelowej niniejszej analizy, tj. chorych z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19;
- w większości badań, czas pobytu na OIT podawano w postaci mediany, co wynikało z niesymetryczności (prawostronnej skośności) rozkładu czasu pobytu (tj. sytuacji, w której u niewielkiego odsetka pacjentów obserwowane są bardzo długie hospitalizacje); z punktu widzenia oszacowania kosztów, bardziej właściwą miarę zużytych zasobów stanowi średnia (przyjęcie mediany może prowadzić do istotnego zaniżenia kosztów).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] ([REDACTED]).

W modelu prognostycznym IHME/AOTMiT przedstawiono dzienne prognozy liczby zajętych łóżek na oddziale intensywnej terapii przez pacjentów z COVID-19 w Polsce (bez wyszczególnienia odsetka

przyjętych na OIT i średniego czasu pobytu). Mając na uwadze, że dostępne w literaturze polskie dane dotyczące OIT obejmowały wcześniejszy okres pandemii niż uwzględniony w analizie podstawowej, a model IHME wykorzystano w niniejszej analizie do wyznaczenia innych kluczowych parametrów modelu (wskaźników zachorowań i zgonów; zob. Rozdział 6.2), w analizie podstawowej założono łączną liczbę dni pobytu na OIT na poziomie prognozowanym przez IHME w rozważanym okresie (kwiecień 2022-marzec 2023). W tym celu, zachowując odsetek pacjentów wymagających przyjęcia na OIT z modelu globalnego (43,15%) i odsetek pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej (43,75% spośród leczonych na ICU), skalibrowano średni czas hospitalizacji w ten sposób, by uzyskana w modelu roczna liczba osobodni pobytu na OIT w populacji osób dorosłych była równa prognozowanej w modelu IHME rocznej liczbie zajętych łóżek przez pacjentów z COVID-19 w okresie 04.2022-03.2023. Jako że prognozy IHME odnoszą się do populacji bez względu na wiek założono, że udział osobodni na OIT pacjentów dorosłych jest taki jak udział w liczbie hospitalizacji, tj. 97,8% (zob. Tabela 20).

Tabela 20. Roczna liczba zajętych łóżek na OIT (parametr do kalibracji modelu; analiza podstawowa).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Roczna liczba osobodni na OIT pacjentów z COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	278 139	Prognoza IHME na okres 01.04.2022-31.03.2023 (parametr <i>icu_beds_mean</i> modelu IHME)
Udział dorosłych (18+) w liczbie osobodni na OIT pacjentów z COVID-19	97,8%	Założono jak dla hospitalizacji
Roczna liczba osobodni na OIT pacjentów z COVID-19 (dorośli)	271 958	Iloczyn powyższych wartości

Skalibrowany w ten sposób średni czas pobytu pacjenta na ICU wyniósł 19,8 dnia (15,7 dnia u pacjentów bez MV + dodatkowo 9,4 dnia w przypadku konieczności zastosowania MV).

Przyjęte założenia dotyczące odsetka leczonych na ICU (43%) są znacząco wyższe od raportowanych w odnalezionej literaturze, przy czym należy zauważyć, że dane literaturowe nie odnosiły się do populacji docelowej niniejszej analizy, tj. chorych z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19. Znacznie bardziej kompletne dane z rzeczywistej praktyki w Niemczech, oparte na analizie wszystkich 561 379 pacjentów hospitalizowanych w latach 2020-2021 wskazują, że ogółem 24,5% hospitalizowanych pacjentów było leczonych na OIT, przy czym w podgrupach chorych z obecnością czynników ryzyka uwzględnionych w proponowanym kryterium refundacyjnym (przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba płuc, cukrzyca, otyłość II-III stopnia), odsetek przyjętych na OIT wzrastał średnio do 36% (Kloka 2022). W tym świetle przyjęty w modelu odsetek leczonych na ICU (43%) wydaje się realistyczny, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że w rozważanym scenariuszu epidemiologicznym diagnozowani są częściej pacjenci objawowi z grup wysokiego ryzyka.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Skalibrowany średni czas pobytu (19,8 dnia) [redacted] oraz wydaje się nie odbiegać od polskich danych literaturowych (zob. Tabela 87) – w badaniach w których raportowano wartości średnie (a nie mediany) czas pobytu wynosił od 8 do 26 dni; z kolei mediany wynosiły od 9 do 21 dni, przy czym ze względu na prawostronną skośność rozkładu czasu pobytu wartości (na którą wskazują podane wartości IQR), średnie były najprawdopodobniej wyższe.

Podsumowanie podstawowych założeń związanych ze zużyciem ICU,

Tabela 21. Założenia modelu związane z pobytem na OIT (analiza podstawowa).

Grupa JGP	wartość	źródło
Odsetek hospitalizowanych, którzy wymagają następnie przyjęcia na OIT	43,15%	<i>Estiri 2021</i>
W tym: odsetek wymagający wentylacji mechanicznej (MV)	43,75%	<i>Estiri 2021</i>
Średni czas pobytu na OIT	15,7 dnia (bez MV) + 9,4 dnia (z MV); średnia ważona = 19,8 dnia	<i>Vekaria 2021, Hazard 2020</i> , skalibrowane o prognozę IHME liczby zajętych łóżek na OIT

Biorąc pod uwagę niepewność prognoz IHME dotyczącą liczby dni pobytu na OIT, w analizie wrażliwości rozważono dwa konserwatywne scenariusze z niższym zużyciem zasobów:

- Odsetek hospitalizowanych na OIT przyjęto zgodnie z oszacowaniem dla populacji wysokiego ryzyka w Niemczech (36%), a średnią długość pobytu przyjęto na poziomie 16,7 dnia (średnia arytmetyczna z wartości średnich odnalezionych w przeglądzie polskich badań; *Trejnowska 2022, Tyszko 2022, Palus 2022, Gradys 2022*),
- Odsetek hospitalizowanych na OIT oraz średnią długość pobytu przyjęto na poziomie uśrednionych wartości [redacted]).

Wycena kosztu osobodnia na oddziale intensywnej terapii opiera się na punktacji pacjenta wg skali TISS-28, zgodnie z Katalogiem produktów do rozliczania świadczeń udzielanych w OIT, stanowiącym załącznik do zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (zał. 1ts do *NFZ 1/2022/DSOZ*). Minimalna wartość osobodnia pobytu osób dorosłych wynosi 850,68 pkt (ocena według skali TISS-28 - 19 pkt), a maksymalna wycena: 4 906,14 pkt (ocena według skali TISS-28 - 50 pkt). Przyjmując cenę punktu w wysokości 1,59 zł dla hospitalizacji w zakresie anestezjologii i intensywnej terapii (*AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022*), koszt osobodnia pobytu na OIT dla NFZ waha się obecnie w zakresie 1 353 - 7 801 zł (średnia z zakresu min-max: 4 577 zł).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Ze względu na brak danych dotyczących rozkładu punktacji TISS-28 u pacjentów z COVID-19 leczonych na oddziałach intensywnej terapii, koszt osobodnia pobytu na OIT w analizie podstawowej przyjęto na poziomie wyceny AOTMiT wykonanej na potrzeby oszacowania kosztu funkcjonowania oddziału intensywnej terapii w ramach szpitala tymczasowego (4 321,14 zł na 2020 r.; AOTMiT WT.541.12.2020) powiększonej o wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” w 2021 r. (3,3%), tj. 4 463,74 zł (zob. Tabela 22). W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie najniższe z czterech wariantów oszacowania AOTMiT (Metoda 4 – regresja liniowa bez obserwacji odstających); w ramach analizy scenariuszy przyjęto oszacowanie maksymalne (5 207,81 zł, tj. 5 041,44 zł powiększone o 3,3% CPI; Metoda 1 - funkcja jednorodna oparta o średnią).

Tabela 22. Średni koszt osobodnia pobytu na OIT (analiza podstawowa).

Parametr	wartość	źródło
Koszt osobodnia pobytu na OIT	4 463,74 zł	AOTMiT WT.541.12.2020 (z aktualizacją o CPI)

Średni koszt hospitalizacji na OIT w analizie podstawowej wynosi 88,2 tys. zł (19,8 dni × 4 463,74 zł/osobodzień). Dla porównania, według cytowanej w prasie informacji dra Konrada Jarosza, dyrektora Szpitala Klinicznego Nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, średni czas pobytu pacjentów na OIT w przypadkach ciężkiego przebiegu COVID-19 przekracza 24 dni, a doba pacjenta na OIT to przeciętnie ok. 4,8 tys. zł, zatem średni koszt leczenia pacjenta przekracza 100 tys. zł².

W analizie scenariuszy (finansowanie świadczeń związanych z COVID-19 w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych), koszt pobytu na OIT przyjęto na tym samym poziomie jak w analizie podstawowej, gdyż zgodnie z zarządzeniem w sprawie zasad sprawozdawania oraz warunków rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19 (NFZ 14/2022/DSOZ), wycena świadczenia „Hospitalizacja związana z leczeniem COVID-19 w OaiIT” odbywała się na zasadach ogólnych, w oparciu o wartość punktową zgodną z wartością określoną w załączniku 1ts do NFZ 1/2022/DSOZ.

7.3.5 Koszty rehabilitacji po przebyciu COVID-19

W analizie podstawowej założono, że rehabilitację po przebyciu COVID-19 otrzymają chorzy z najcięższym przebiegiem choroby, tj. pacjenci po przebytej hospitalizacji niezakończonyj zgonem. Przyjmując

² <https://wyborcza.pl/7,162657,27890024,229-tys-zl-za-53-dni-pod-respiratorem-sprawdzilismy-ile-kosztuje.html?disableRedirects=true>

śmiertelność pacjentów hospitalizowanych na poziomie 15,6% w populacji docelowej (zob. Tabela 13), odsetek otrzymujący rehabilitację ustalono na 84,4% spośród hospitalizowanych, tj. – biorąc pod uwagę wskaźniki hospitalizacji w porównywanych ramionach leczenia – odpowiednio 7% i 9% chorych z ramion Paxlovid i SoC.

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń udzielanych na rzecz pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2, pacjenci wymagający rehabilitacji po przebyciu COVID-19 korzystają obecnie ze świadczeń rehabilitacyjnych znajdujących się w koszyku świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych (NFZ 7/2023/DSOZ). Do końca 2022 r. realizowane były ponadto (przez jednego świadczeniodawcę - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Specjalistyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji im. św. Jana Pawła II w Głuchołazach) świadczenia udzielane w ramach programu pilotażowego rehabilitacji leczniczej dla pacjentów po przebytej chorobie COVID-19, dedykowanego wyłącznie dla pacjentów po COVID-19 (AOTMiT REH 2021).

W modelu uwzględniono świadczenia rehabilitacji pulmonologicznej, realizowane w warunkach stacjonarnych i dziennych (w warunkach ośrodka lub oddziału dziennego z wykorzystaniem metod subterraneoterapii). Ze względu na brak innych danych przyjęto, że 50% chorych otrzymuje świadczenia w warunkach stacjonarnych, a 50% - w warunkach ośrodka lub oddziału dziennego. Kalkulację średniego kosztu rehabilitacji po przebyciu COVID-19 przedstawia Tabela 23.

Tabela 23. Średni koszt rehabilitacji post-COVID (na jednego pacjenta poddanego rehabilitacji).

Świadczenie	Udział	Liczba dni	Koszt osobodnia	Koszt ważony
Rehabilitacja pulmonologiczna, z wykorzystaniem metod subterraneoterapii w warunkach oddziału/ośrodka dziennego	50%	19 *	110,11 zł ^	1 046,05 zł
Rehabilitacja pulmonologiczna w warunkach stacjonarnych	50%	21 **	207,90 zł ^^	2 182,95 zł
Łącznie	100%	-	-	3 229,00 zł

* Czas trwania jest ustalany indywidualnie przez lekarza ośrodka dziennego, nie może być krótszy niż 14 dni zabiegowych i dłuższy niż 24 dni zabiegowe (NFZ 7/2023/DSOZ); w analizie przyjęto średnią liczbę osobodni z podanego zakresu 14-24 dni, tj. 19 dni zabiegowych

** przyjęto maksymalny czas trwania dla jednego pacjenta (3 tygodnie; NFZ 7/2023/DSOZ)

^ na podstawie wyceny punktowej osobodnia (77 pkt; zał. 1 do NFZ 7/2023/DSOZ) i średniej ceny punktu wyznaczonej przez AOTMiT (1,43 zł dla zakresu świadczeń REH - rehabilitacja ambulatoryjna i dzienna; AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)

^^ na podstawie wyceny punktowej osobodnia (110 pkt; zał. 1 do NFZ 7/2023/DSOZ) i średniej ceny punktu wyznaczonej przez AOTMiT (1,89 zł dla zakresu świadczeń REH - rehabilitacja stacjonarna; AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)

Średni koszt rehabilitacji na jednego hospitalizowanego oszacowano na 2 726,85 zł, tj. iloczyn kosztu pacjenta poddanego rehabilitacji post-COVID (3 229,00 zł) i odsetka poddanych rehabilitacji spośród hospitalizowanych (84,45%); zob. Tabela 24.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 24. Średni koszt rehabilitacji post-COVID (na jednego pacjenta hospitalizowanego)

Parametr	Koszt na 1 rehabilitowanego	% poddanych rehabilitacji po hospitalizacji	Koszt rehabilitacji na 1 hospitalizowanego
Koszt leczenia „długiego COVID”	3 229,00 zł	84,45%	2 726,85 zł

W analizie scenariuszy (finansowanie świadczeń związanych z COVID-19 w oparciu o obowiązujący do końca czerwca 2022 r. Katalog produktów rozliczeniowych, stanowiący załącznik do zarządzeń w sprawie zasad sprawozdawania oraz warunków rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19), koszt osobodnia przyjęto na poziomie 188 zł, tj. wyceny świadczeń „Rehabilitacja stacjonarna świadczeniobiorcy po przebytej chorobie COVID-19 w podmiocie leczniczym będącym zakładem lecznictwa uzdrowiskowego” i „Rehabilitacja stacjonarna świadczeniobiorcy po przebytej chorobie COVID-19 w podmiocie realizującym rehabilitację leczniczą w trybie stacjonarnym” (NFZ 35/2022/DSOZ). Koszt rehabilitacji w tym wariantcie oszacowano na 3 175,27 zł w przeliczeniu na jednego hospitalizowanego.

7.3.6 Koszty PACS („długiego COVID”)

W modelu ekonomicznym, pacjentom z długotrwałymi objawami zakażenia koronawirusem (tzw. zespół pocowidowy, „długi COVID”) naliczono roczny koszt. Ze względu na brak polskich danych dotyczących kosztów *long-COVID*, w analizie podstawowej przyjęto założenia modelu globalnego, tj. naliczono koszt hospitalizacji u 29,4% pacjentów z objawami długiego COVID-19 (34,5% leczonych ambulatoryjnie i 52,6% hospitalizowanych; zob. Rozdział 6.2, Tabela 14). Odsetek ten zaczerpnięto z badania *Ayoubkhani 2021* i stanowił on roczną częstość rehospitalizacji u pacjentów wypisanych ze szpitala po wyleczeniu COVID-19.

Tabela 25. Średni roczny koszt „długiego COVID” (analiza podstawowa).

Parametr	Częstość hospitalizacji	Koszt jednej hospitalizacji	Roczny koszt <i>long-COVID</i>	Źródło/komentarz
Koszt leczenia „długiego COVID”	29,4%	5 947,74 zł	1 748,64 zł	<i>Ayoubkhani 2021</i> (częstość hospitalizacji); Statystyki JGP (wycena hospitalizacji; zob. Tabela 19)

Oszacowany średni koszt *long-COVID* wyniósł ok. 1 750 zł/rok.

7.3.7 Koszty uwzględnione w modelu dożywnym

W dodatkowym modelu długookresowym pacjentom, którzy przeżyli chorobę COVID-19 naliczono dożywno średni koszt dalszej opieki zdrowotnej, ustalony w oparciu o wstępne szacunki bieżących wydatków na ochronę zdrowia w 2021 r., przedstawione w opracowaniu sygnałnym GUS „Wydatki na ochronę zdrowia w latach 2019-2021” (GUS 2022); zob. Tabela 26.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 26. Roczne wydatki na ochronę zdrowia *per capita*.

Perspektywa	Kategoria wydatków	Wartość wydatków w 2021 r. *	Populacja Polski (2021 r.) **	Wydatki <i>per capita</i> ***
PPP	Wydatki publiczne na ochronę zdrowia	125 476,5 mln zł	37 907 704	3 310,05 zł
PPP+P	Wydatki publiczne na ochronę zdrowia + Wydatki prywatne na ochronę zdrowia	172 884,6 mln zł	37 907 704	4 560,67 zł

* na podst. GUS 2022

** na podst. GUS 2022a

*** iloraz wydatków w populacji i liczebności populacji

Ze względu na brak danych dotyczących wydatków na ochronę zdrowia wg wieku upraszczająco przyjęto, że koszty te będą stałe w czasie.

8 Użyteczności stanów zdrowia

8.1 Przegląd systematyczny użyteczności

8.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji dorosłych chorych na COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, przeprowadzono w celu dokonania analizy kosztów użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

8.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznej Pubmed w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 27. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z COVID-19.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na COVID-19	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)	Brak oszacowań użyteczności
Interwencja	Dowolna	-
Poszukiwane stany zdrowotne	Utrata użyteczności związana z wystąpieniem epizodu COVID-19, leczeniem szpitalnym, pobytem na OIT oraz wystąpieniem zespołu pocovidowego	Inne niż określone w kryteriach włączenia

Do przeglądu użyteczności włączano pierwotne badania oraz publikowane przeglądy systematyczne, w których oceniano bezpośrednio utratę użyteczności/QALY oraz publikacje, których wyniki umożliwiły obliczenie wspomnianej utraty użyteczności.

Do przeglądu kwalifikowano publikacje w postaci pełnych tekstów lub abstraktów. Wyszukiwanie przeprowadzono 8. lutego 2023 r. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz jej wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed: użyteczności związane z COVID-19.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	COVID-19 OR coronavirus OR SARS-CoV-2	351 572
#2	"utility scores"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR "disutility"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	18 957
#3	#1 AND #2	309

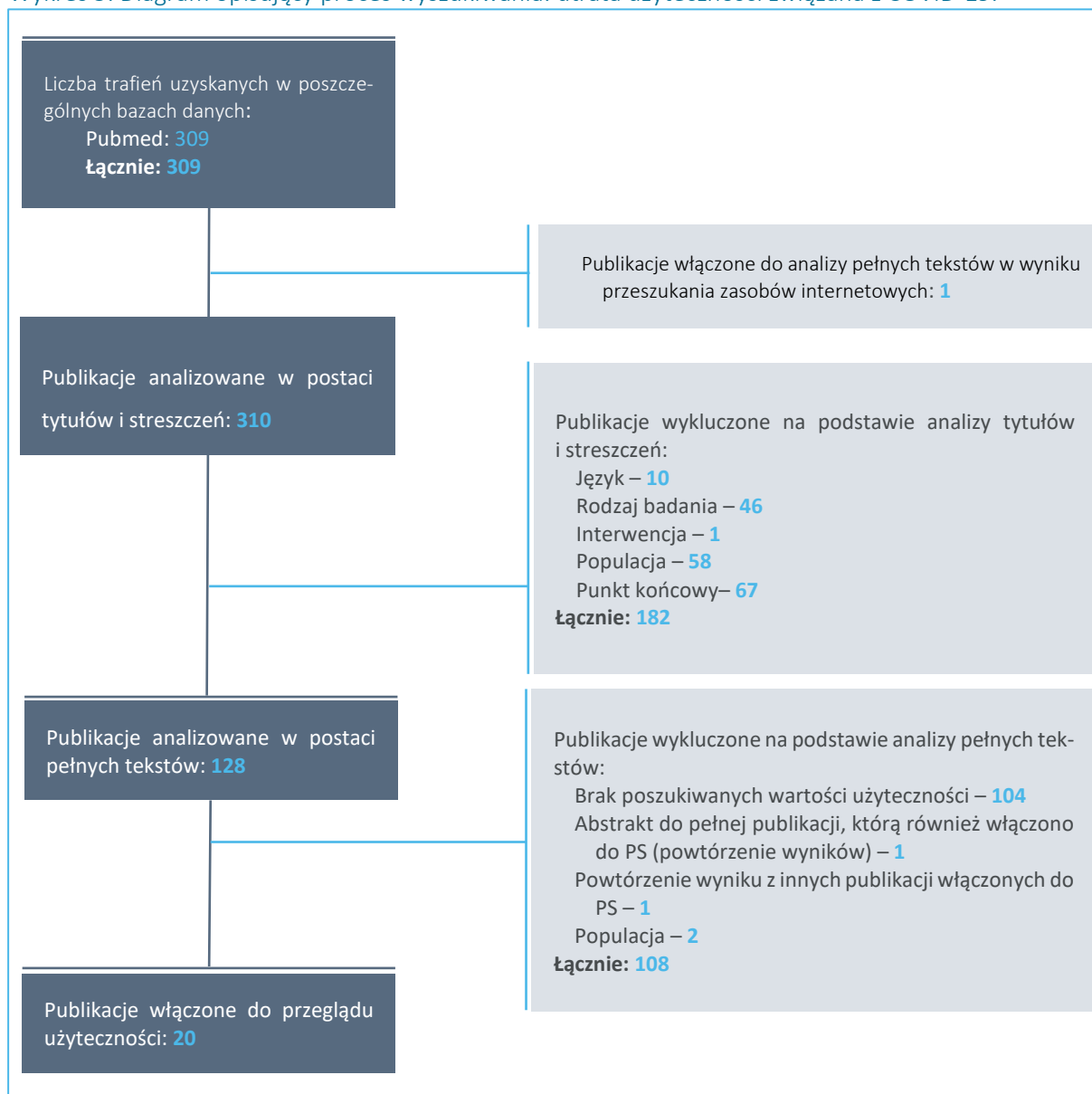
W wyniku zastosowania opisanej powyżej strategii w bazie informacji medycznej Pubmed uzyskano łącznie 309 wyników. Dodatkowo w wyniku przeszukiwania referencji odnalezionych badań oraz zasobów internetowych włączono publikację *Sandmann 2021* (co daje łącznie **310 wyników**). Podsumowując, po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów łącznie zakwalifikowano **128 publikacji**, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło **20** z nich: *Di*

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Fusco 2022, Evans 2022, García-de-Miguel 2022, Goswami 2022, Haberland 2022, Halpin 2021, Hamdan 2021, Harenwall 2021, Koullias 2022, Lubetkin 2022, Moens 2022, Morrow 2022, Naik 2022, Oksuz 2021, Rosa 2023, Sandmann 2021, Sandmann 2022, Sigfrid 2021, Soh 2022, Tarazona 2022. Na zamieszczonym poniżej diagramie zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: utrata użyteczności związana z COVID-19.



W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące metodyki badań włączonych do przeglądu.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 29. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Średnie wartości użyteczności
<i>Di Fusco 2022</i>	Prospektywne badanie ankietowe wśród chorych na COVID-19 w trakcie dominowania wariantu Omikron	Objawowi chorzy na COVID-19 (zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzone wynikiem testu PCR) N = 430 (grupa zaszczepionych n = 233 oraz grupa niezaszczepionych n = 197)	EQ-5D-5L (Stany Zjednoczone)	<p>Utrata użyteczności względem oceny wyjściowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaszczepieni: <ul style="list-style-type: none"> ○ ocena w 3. dniu po zakażeniu (n = 233): -0,105 (SD: 0,159) ○ ocena w 4. tygodniu po zakażeniu (n = 176): -0,039 (SD: 0,120) ▪ Niezaszczepieni: <ul style="list-style-type: none"> ○ ocena w 3. dniu po zakażeniu (n = 197): -0,155 (SD: 0,228) ○ ocena w 4. tygodniu po zakażeniu (n = 155): -0,074 (SD: 0,156)
<i>Evans 2022</i>	Prospektywne longitudinalne badanie kohortowe wśród osób hospitalizowanych z powodu COVID-19 w Wielkiej Brytanii	Osoby, które były hospitalizowane z powodu COVID-19; ocena po 5. miesiącach i po 1. roku po wypisaniu ze szpitala (N = 1965)	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana użyteczności przed zachorowaniem na COVID-19 (n = 505): 0,88 (IQR: 0,77; 1,0) ▪ mediana użyteczności w 5. miesiącu po zachorowaniu na COVID-19 (n = 505): 0,74 (IQR: 0,63; 0,88) ▪ mediana użyteczności po 1. roku od zakażenia (n = 505): 0,75 (IQR: 0,62; 0,88) <p>wyniki w podgrupie pacjentów, którzy wypełnili wszystkie kwestionariusze oceny (n = 450):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana użyteczności w 5. miesiącu według stopnia wyleczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci, którzy czują się w pełni wyleczeni: 0,88 (IQR: 0,75; 1,00) ○ pacjenci, którzy nie są pewni, czy czują się w pełni wyleczeni: 0,74 (IQR: 0,64; 0,86) ○ pacjenci, którzy nie czują się wyleczeni: 0,72 (IQR: 0,55; 0,80) ▪ ocena po 1. roku według stopnia wyleczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci, którzy czują się w pełni wyleczeni: 0,88 (IQR: 0,77; 1,00) ○ pacjenci, którzy nie są pewni, czy czują się w pełni wyleczeni: 0,77 (IQR: 0,66; 0,88) ○ pacjenci, którzy nie czują się wyleczeni: 0,65 (IQR: 0,49; 0,77)
<i>García-de-Miguel 2022</i>	Przekrojowe badanie obserwacyjne	Mieszkańcy Hiszpanii w trakcie okresu największych obostrzeń i lockdownu spowodowanego epidemią COVID-19 (od marca do maja 2020 r.), w podziale na zakażonych COVID-19 (n = 32) oraz zdrowych (n = 54)	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy na COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana użyteczności przed okresem największych obostrzeń i lockdownem: 0,91 (SD: 0,129) ○ mediana użyteczności w trakcie okresu największych obostrzeń i lockdownem: 0,49 (SD: 0,278) ▪ bez COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana użyteczności przed okresem największych obostrzeń i lockdownem: 0,925 (SD: 0,107)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Publika- cja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Średnie wartości użyteczności
				<ul style="list-style-type: none"> o mediana użyteczności w trakcie okresu największych obostrzeń i lockdownem: 0,743 (SD: 0,172)
			<p>Użyteczności stanów zdrowia w oparciu o wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ objawy łagodne/umiarkowane: 0,51 (SE: 0,007) ▪ hospitalizacja na oddziale ogólnym: 0,16 (SE: 0,009) ▪ hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii: 0,23 (SE: 0,009) ▪ hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z wentylacją mechaniczną: 0,00 (SE: 0,005) ▪ długotrwałe objawy COVID-19: 0,46 (SE: 0,008) ▪ wyzdrowienie bez długotrwałych objawów: 0,89 (SE: 0,005)
Go- swami 2022	Analiza efektywności-kosztów molnupirawiru w porównaniu do BSC w leczeniu ambulatoryjnym COVID-19 w Stanach Zjednoczonych	Chorzy na COVID-19 (symulacja modelu w oparciu o dane z badania klinicznego MOVE-OUT ¹ oraz danych rzeczywistych z bazy TriNetX ²); ocena jakości życia przeprowadzona <i>de novo</i> wśród przedstawicieli reprezentujących pacjentów w Wielkiej Brytanii (następnie dane dopasowano do wartości wg skali dla Stanów Zjednoczonych)	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w ocenie badanych w Wielkiej Brytanii: <ul style="list-style-type: none"> o przed zakażeniem: 0,73 (SD: 0,22) o objawy łagodne: 0,32 (SD: 0,25) o objawy umiarkowane: 0,35 (SD: 0,25) o objawy łagodne/umiarkowane (ocena łączna): 0,34 (SD: 0,25) o hospitalizacja na oddziale ogólnym (zaostrezenie):-0,19 (SD: 0,29) o hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (zaostrezenie):-0,09 (SD: 0,30) o hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z wentylacją mechaniczną (stan krytyczny):-0,37 (SD: 0,22) o wyzdrowienie bez długotrwałych objawów: 0,87 (SD: 0,16) o wyzdrowienie z utrzymującymi się długotrwałymi objawami: 0,26 (SD: 0,28) ▪ w ocenie z wykorzystaniem wartości dla Stanów Zjednoczonych: <ul style="list-style-type: none"> o przed zakażeniem: 0,80 (SD: 0,15) o objawy łagodne: 0,51 (SD: 0,16) o objawy umiarkowane: 0,52 (SD: 0,16) o objawy łagodne/umiarkowane (ocena łączna): 0,51 (SD: 0,16) o hospitalizacja na oddziale ogólnym (zaostrezenie): 0,16 (SD: 0,20) o hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (zaostrezenie): 0,23 (SD: 0,20) o hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z wentylacją mechaniczną (stan krytyczny): 0,00 (SD: 0,11) o wyzdrowienie bez długotrwałych objawów: 0,89 (SD: 0,12) o wyzdrowienie z utrzymującymi się długotrwałymi objawami: 0,46 (SD: 0,17)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Publika- cja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Średnie wartości użyteczności
<i>Haberland</i> 2022	Prospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe	Chorzy na COVID-19 (wynik dodatni potwierdzony testem PCR), n = 281; grupa kontrolna (brak zachorowania na COVID-19) osób z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka (n = 238)	EQ-5D-5L	Ocena HRQoL w pierwszych 7. miesiącach po zachorowaniu na COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> chorzy na COVID-19 (n = 206): 0,92 (SD: 0,12) grupa kontrolna (n = 206): 0,95 (SD: 0,1) różnica użyteczności: -0,03 (95% CI: -0,05; -0,01)
<i>Halpin</i> 2021	Jednośrodkowe badanie przekrojowe	Osoby, które były hospitalizowane z powodu COVID-19; ocena 4-8 tygodniach po wypisaniu ze szpitala (N = 100, w tym hospitalizowani na oddziale ogólnym n = 68 oraz wymagający OIT n = 32)	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> hospitalizowani na oddziale ogólnym: 0,724 (utrata użyteczności: 0,061) hospitalizowani OIT: 0,693 (utrata użyteczności: 0,155)
<i>Hamdan</i> 2021	Badanie ankietowe dotyczące oceny jakości życia w trakcie ograniczeń związanych z pandemią COVID-19	Mieszkańcy Palestyny (N = 1367), w tym chorzy na COVID-19	EQ-5D-3L	Wynik przedstawiony jako mediana*: <ul style="list-style-type: none"> mediana użyteczności dla chorych na COVID-19 (n = 134): 0,55 (Q1: 0,39; Q3: 0,75) mediana użyteczności dla mieszkańców zdrowych (n = 1233): 0,65 (Q1: 0,50; Q3: 0,75)
<i>Harenwall</i> 2021	Analiza HRQoL na podstawie badania ankietowego	Chorzy na COVID-19 (w tym 12,8% hospitalizowanych z powodu zaostrzenia COVID-19), N = 149	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy wypełnili ankiety dot. HRQoL przed zakażeniem i przed rozpoczęciem wirtualnej rehabilitacji (N = 149): <ul style="list-style-type: none"> przed zachorowaniem na COVID-19: 0,87 (SD: 0,17) po zachorowaniu na COVID-19, przed rozpoczęciem wirtualnej rehabilitacji: 0,55 (SD: 0,24) Pacjenci, którzy wypełnili ankiety dot. HRQoL przed zakażeniem i przed rozpoczęciem wirtualnej rehabilitacji oraz ankietę dot. HRQoL po zakończeniu wirtualnej rehabilitacji (N = 76): <ul style="list-style-type: none"> przed zachorowaniem na COVID-19: 0,89 (SD: 0,17) po zachorowaniu na COVID-19, przed rozpoczęciem wirtualnej rehabilitacji: 0,55 (SD: 0,22) po zachorowaniu na COVID-19, po zakończeniu wirtualnej rehabilitacji: 0,62 (SD: 0,22)
<i>Koullias</i> 2022	Badanie jednośrodkowe, mające na celu ocenę długoterminową jakości życia chorych na COVID-19	Chorzy na ciężką postać COVID-19, wymagający hospitalizacji n = 37 (porównanie z chorymi na COVID-19 niewymagającymi hospitalizacji n = 51 oraz osobami zdrowymi n = 63)	EQ-5D-5L	Ocena użyteczności w grupie chorych na ciężką postać COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> ocena wyjściowa: 0,855 (SD: 0,189) ocena w ≥ 6. miesiącu: 0,788 (SD: 0,244)
<i>Lubetkin</i> 2022	Badanie przekrojowe populacji	Mieszkańcy Nowego Jorku, z uwzględnieniem	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> brak zachorowania na COVID-19 (80,5%): 0,87 (SD: 0,19)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Średnie wartości użyteczności
	ogólnej Nowego Jorku	zdrowych oraz chorych na COVID-19 (N = 2 657)		<ul style="list-style-type: none"> COVID-19 (1,5%): 0,11 (SD: 0,58)
Moens 2022	Badanie przekrojowe w oparciu o ankietę internetową	Mieszkańcy Belgii po zachorowaniu na COVID-19 z utrzymującymi się objawami (zidentyfikowane jako long COVID; N = 547); porównanie z wynikami dla populacji ogólnej ³	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> użyteczność long COVID⁴: 0,57 (SD: 0,23) obniżenie względem populacji ogólnej: 0,31 (95% CI: 0,29; 0,33)
Morrow 2022	Prospektywne badanie kohortowe	Chorzy hospitalizowani z powodu zaostrzenia COVID-19 (ocena przeprowadzona 28-60 dni po zakończeniu hospitalizacji; n = 159); porównanie z populacją bez zachorowania na COVID-19 (n = 29)	EQ-5D-5L	<p>Chorzy na COVID-19 vs populacja bez zachorowania na COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> w trakcie hospitalizacji: chorzy 0,74 (SD: 0,22) vs bez zakażenia 0,87 (SD: 0,20) po zakończeniu hospitalizacji: chorzy 0,77 (SD: 0,23) vs bez zakażenia 0,87 (SD: 0,20)
Naik 2022	Badanie przekrojowe, mające na celu ocenę poziomu zmęczenia chorych na COVID-19	Chorzy na COVID-19, hospitalizowani z powodu zaostrzenia COVID-19 (n = 548) oraz leczeni ambulatoryjnie (n = 546)	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> chorzy na COVID-19, hospitalizowani z powodu zaostrzenia COVID-19 (n = 531): 0,7 (SD: 0,2) chorzy na COVID-19 leczeni ambulatoryjnie (n = 533): 0,7 (SD: 0,2)
Oksuz 2021	Analiza użyteczności-kosztów leczenia remdeswirem w porównaniu z SoC w Turcji	Chorzy na COVID-19, którzy wymagali hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów COVID-19 (N = 78)	Obniżenie użyteczności stanów zdrowia	<p>Wagi utraty użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja na oddziale ogólnym (z lub bez tlenoterapii): 0,3 (czas trwania: 6 dni) hospitalizacja ICU ogólnym (z lub bez tlenoterapii): 0,5 (czas trwania: 15 dni) hospitalizacja ICU z wentylacją mechaniczną: 0,6 (czas trwania: 15 dni) <p>Dzienne wagi utraty użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja na oddziale ogólnym (z lub bez tlenoterapii): 0,050 hospitalizacja ICU ogólnym (z lub bez tlenoterapii): 0,033 hospitalizacja ICU z wentylacją mechaniczną: 0,040
Rosa 2023	Prospektywne badanie kohortowe jakości życia oraz dolegliwości u chorych na COVID-19 („długi COVID”)	Chorzy na COVID-19 (N = 1 508), w tym choroba potwierdzona wynikiem testu PCR (n = 1 332) oraz osoby z podejrzeniem zakażenia SARS-CoV-2, którzy wymagali hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów COVID-19 – ocena jakości życia i wpływ długotrwałych skutków zachorowania na COVID-19, przeprowadzona po 1	EQ-5D-3L (Brazylia)	<ul style="list-style-type: none"> Średnia wartość użyteczności dla populacji Brazylii: 0,82 Średnia wartość użyteczności po 1 roku od włączenia do badania, uwzględniając wszystkich chorych na COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> ogółem (n = 1 156): 0,8 (SD: 0,24); mediana: 0,8 (IQR: 0,73; 1) dla pacjentów ze stopniem 2. ciężkości objawów w trakcie hospitalizacji⁵ (n = 520): 0,84 (SD: 0,21); mediana: 1 (IQR: 0,74; 1) dla pacjentów ze stopniem 3. ciężkości objawów w trakcie hospitalizacji⁵ (n = 305): 0,83 (SD: 0,22); mediana: 0,8 (IQR: 0,74; 1)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Publika- cja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Średnie wartości użyteczności
		roku od włączenia do analizy		<ul style="list-style-type: none"> ○ dla pacjentów ze stopniem 4. ciężkości objawów w trakcie hospitalizacji⁵ (n = 77): 0,83 (SD: 0,21); mediana: 0,8 (IQR: 0,79; 1) ○ dla pacjentów ze stopniem 5. ciężkości objawów w trakcie hospitalizacji⁵ (n = 254): 0,7 (SD: 0,31); mediana: 0,79 (IQR: 0,58; 1) ▪ Średnia wartość użyteczności po 1 roku od włączenia do badania, uwzględniając wyłącznie chorych z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 dodatnim wynikiem testu PCR: <ul style="list-style-type: none"> ○ ogółem (n = 1 027): 0,81 (SD: 0,24); mediana: 0,80 (IQR: 0,73; 1,0) ○ dla pacjentów ze stopniem 2. ciężkości objawów w trakcie hospitalizacji⁵ (n = 425): 0,84 (SD: 0,20); mediana: 1,0 (IQR: 0,74; 1,0) ○ dla pacjentów ze stopniem 3. ciężkości objawów w trakcie hospitalizacji⁵ (n = 293): 0,83 (SD: 0,21); mediana: 0,80 (IQR: 0,74; 1,0) ○ dla pacjentów ze stopniem 4. ciężkości objawów w trakcie hospitalizacji⁵ (n = 74): 0,85 (SD: 0,18); mediana: 0,90 (IQR: 0,79; 1,0) ○ dla pacjentów ze stopniem 5. ciężkości objawów w trakcie hospitalizacji⁵ (n = 235): 0,71 (SD: 0,30); mediana: 0,79 (IQR: 0,62; 1,0) ▪ Średnia wartość użyteczności po 1 roku od włączenia do badania, z wyszczególnieniem pacjentów wymagających oraz niewymagających wentylacji mechanicznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ ogółem (n = 1 156): 0,8 (SD: 0,24); mediana: 0,8 (IQR: 0,73; 1) ○ chorzy wymagający wentylacji mechanicznej (n = 254): 0,70 (SD: 0,31); mediana: 0,79 (IQR: 0,58; 1,0) ○ chorzy niewymagający wentylacji mechanicznej (n = 902): 0,83 (SD: 0,21); mediana: 1,0 (IQR: 0,74; 1,0)
<i>Sandmann 2021</i>	Dynamiczny model rozwoju epidemii COVID-19 w Wielkiej Brytanii wraz z oceną ekonomiczną	Użyteczności do modelu zaczerpnięto z literatury	Obniżenie użyteczności stanów zdrowia	<p style="text-align: center;">Wagi utraty QALY</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zakażenie objawowe: -0,008 ▪ hospitalizacja na oddziale ogólnym: -0,201 ▪ hospitalizacja na ICU (bez wentylacji mechanicznej): -0,15 ▪ PACS/"długi COVID": -0,034
<i>Sandmann 2022</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne z analizą przekrojową	Chorzy na COVID-19, porównanie z wynikami osób niezakażonych COVID-19	<p>Utrata QALY w związku z COVID-19, według:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EQ-5D-3L (Wielka Brytania), ▪ EQ-5D-5L (Wielka Brytania), 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EQ-5D-3L (Wielka Brytania): <ul style="list-style-type: none"> ○ średnia nieważona: 0,035 ○ średnia ważona⁶: 0,038 ○ SD: 0,055 ○ mediana: 0,014 ○ min-max: 0,000-0,463 ▪ EQ-5D-5L (Wielka Brytania): <ul style="list-style-type: none"> ○ średnia nieważona: 0,026

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Średnie wartości użyteczności
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ EQ-5D-5L (Niemcy), ▪ EQ-5D-5L (Irlandia), ▪ EQ-5D-5L (Stany Zjednoczone), ▪ EQ-5D-5L (Zachodni wzorzec preferencyjny Kanady, Anglii, Holandii i Hiszpanii) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ średnia ważona⁶: 0,028 ○ SD: 0,046 ○ mediana: 0,009 ○ min-max: 0,000-0,415 ▪ EQ-5D-5L (Niemcy): ○ średnia nieważona: 0,21 ○ średnia ważona⁶: 0,024 ○ SD: 0,055 ○ mediana: 0,007 ○ min-max: 0,000-0,415 ▪ EQ-5D-5L (Irlandia): ○ średnia nieważona: 0,030 ○ średnia ważona⁶: 0,033 ○ SD: 0,054 ○ mediana: 0,011 ○ min-max: 0,000-0,488 ▪ EQ-5D-5L (Stany Zjednoczone): ○ średnia nieważona: 0,029 ○ średnia ważona⁶: 0,032 ○ SD: 0,052 ○ mediana: 0,011 ○ min-max: 0,000-0,457 ▪ EQ-5D-5L (Zachodni wzorzec preferencyjny Kanady, Anglii, Holandii i Hiszpanii): ○ średnia nieważona: 0,026 ○ średnia ważona⁶: 0,029 ○ SD: 0,046 ○ mediana: 0,010 ○ min-max: 0,000-0,417
Sigfrid 2021	Wieloośrodkowe badanie kohortowe	Chorzy na COVID-19 (wynik dodatni potwierdzony testem PCR) lub chorzy z objawami wskazującymi na podejrzenie COVID-19 ⁷ , poddani hospitalizacji z powodu zaostrzenia COVID-19 (N = 327; ocena long COVID, przeprowadzona co najmniej 3 miesiące po zakończeniu hospitalizacji)	EQ-5D-5L	<p>Mediana obniżenia użyteczności w wyniku w long COVID wśród wszystkich chorych włączonych do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hospitalizowani, niepoddawani tlenoterapii (n = 68; 20,8%): -0,1 (IQR: -0,2; 0,0) ▪ hospitalizowani, poddawani tlenoterapii (n = 118; 36,1%): -0,0 (IQR: -0,1; 0,0) ▪ hospitalizowani, u których stosowano HNFC lub wentylację nieinwazyjną (n = 49; 15,0%): -0,1 (IQR: -0,2; 0,0) ▪ hospitalizowani, wymagający stosowania inwazyjnej wentylacji lub intensywnej terapii (n = 92; 28,1%): -0,1 (IQR: -0,3; -0,0) <p>Mediana obniżenia użyteczności w wyniku w long COVID wśród pacjentów z zachorowaniem na COVID-19 potwierdzonym dodatnim wynikiem testu PCR:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hospitalizowani, niepoddawani tlenoterapii (n = 67; 20,7%): -0,1 (IQR: -0,2; 0,0)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Średnie wartości użyteczności
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ hospitalizowani, poddawani tlenoterapii (n = 117; 36,2%): -0,0 (IQR: -0,2; 0,0) ▪ hospitalizowani, u których stosowano HNFC lub wentylację nieinwazyjną (n = 49; 15,2%): -0,1 (IQR: -0,2; 0,0) ▪ hospitalizowani, wymagający stosowania inwazyjnej wentylacji lub intensywnej terapii (n = 90; 27,9%): -0,1 (IQR: -0,3; 0,0)
Soh 2022	Prospektywne badanie jednoosrodkowe	Chorzy na COVID-19, leżeni w Seongnam Community Treatment Center, ośrodek izolacji w Korei Południowej (N = 147)	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ średnie wartości użyteczności w ocenie wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy bezobjawowi (n = 16): 0,93 (SD: 0,09) ○ chorzy z ≥ 1. objawem choroby (n = 131): 0,90 (SD: 0,009) ▪ średnie wartości użyteczności w ocenie w 3. miesiącu: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy bezobjawowi (n = 65): 0,96 (SD: 0,07) ○ chorzy z ≥ 1. objawem choroby (n = 82): 0,94 (SD: 0,009)
Tarazona 2022	Prospektywne badanie wieloośrodkowe	Chorzy na COVID-19 leżeni ambulatoryjnie (n = 96); porównanie z pacjentami ambulatoryjnymi z brakiem zachorowania na COVID-19 (n = 81)	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z zachorowaniem na COVID-19: 0,87 (SD: 0,19) ▪ pacjenci bez COVID-19: 0,95`

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

1 Jayk Bernal A, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med. 2021;386(6):509–20;

2 <https://trinetx.com/real-world-resources/coronavirus/>;

3 ocena na podstawie: König HH, Bernert S, Angermeyer MC, Matschinger H, Martinez M, Vilagut G, et al. Comparison of population health status in six European countries: results of a representative survey using the EQ-5D questionnaire. Med Care. (2009) 47:255–61. doi: 10.1097/MLR.0b013e318184759e;

4 autorzy nie przedstawili informacji, czy chorzy byli poddani hospitalizacji czy otrzymali leczenie ambulatoryjne;

5 autorzy analizy oceniali stopień ciężkości objawów COVID-19 według zmodyfikowanej sześciostopniowej skali, gdzie: stopień 1. oznaczał brak hospitalizacji; stopień 2. – hospitalizację bez konieczności suplementacji tlenem; stopień 3. – hospitalizację z koniecznością suplementacji tlenem, stopień 4. – hospitalizację z koniecznością zastosowania wysokoprzepływowego leczenia tlenem lub wentylacji nieinwazyjnej; stopień 5. – hospitalizację z koniecznością zastosowania wentylacji mechanicznej; stopień 6. – zgon pacjenta; chorzy klasyfikowani do stopnia 1. oraz 6. nie zostali włączeni do analizy;

6 za wagi przyjęto wiek i płeć w populacji angielskiej;

7 we wczesnych etapach pandemii COVID-19 nie wszystkie placówki dysponowały wystarczającą liczbą testów PCR, w związku z czym do badania włączono również chorych z wysokim podejrzeniem zakażenia koronawirusem, zdiagnozowanego na podstawie objawów klinicznych;

BSC – najlepsza dostępna praktyka (z ang. *best supportive care*);

HNFC – kaniula donosowa o wysokim przepływie (z ang. *high flow nasal cannulae*);

ICU – oddział intensywnej terapii (z ang. *intensive care unit*).

8.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Wartości obniżenia użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń klinicznych, przyjęte w analizie podstawowej na podstawie wykonanego przeglądu, przedstawia poniższa tabela. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono wiarygodnych oszacowań dotyczących utraty użyteczności dla hospitalizacji na OIT z koniecznością zastosowania wentylacji mechanicznej:

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- w badaniu *Goswami 2022*, do oceny jakości życia wykorzystano opisy stanów zdrowia (ang. *vignette*), a w badaniu uczestniczyły osoby zdrowe z populacji ogólnej; użyteczności w stanie OIT z wentylacją mechaniczną były mało realistyczne (-0,37 w Wielkiej Brytanii i 0 w USA)
- w badaniu *Oksuz 2021*, utrata użyteczności w rozważanym stanie wyniosła 0,6, co również uznano za mało realistyczną redukcję w skali całego roku.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej użyteczność dla OIT z MV zaczerpnięto z badania obejmującego pacjentów z ARDS (*Marti 2016*), uwzględnionego również w modelu globalnym. Utratę użyteczności w tym stanie (0,29) obliczono jako różnicę średniej użyteczności EQ-5D po 6 miesiącach u pacjentów stosujących konwencjonalną wentylację mechaniczną (0,52) oraz średniej z użyteczności referencyjnych osób poniżej 65 r.ż. (0,85) i powyżej 65 r.ż. (0,77).

Użyteczność wyjściową (bazową, tj. bez zachorowania na COVID-19) przyjęto na poziomie średniej użyteczności w populacji ogólnej osób dorosłych (indeksy EQ-5D-5L zaczerpnięto z *Golicki 2021*), ważoną udziałem poszczególnych grup wiekowych w liczbie zakażonych w okresie od 01.04.2022 r. („Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19” udostępnione w portalu „Otwarte dane”).

Pełny zestaw użyteczności przyjęty w analizie podstawowej przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Zestawienie wartości utraty użyteczności przyjętych w modelu farmakoeconomicznym.

Stan zdrowia/zdarzenie	Użyteczność/obniżenie użyteczności	Źródło/komentarz
Wartość wyjściowa użyteczności stanów zdrowia		
Wartość wyjściowa (bez COVID-19)	0,895	W oparciu o <i>Golicki 2021</i>
Utrata użyteczności ze względu na zdarzenie związane z COVID-19		
Zakażenie objawowe	-0,008	<i>Sandmann 2021</i>
Hospitalizacja na oddziale ogólnym	-0,0201	<i>Sandmann 2021</i>
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii bez wentylacji mechanicznej	-0,15	<i>Sandmann 2021</i>
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z koniecznością zastosowania wentylacji mechanicznej	-0,29	<i>Marti 2016</i>
Objawy PACS/long COVID, bez konieczności hospitalizacji	-0,034	<i>Sandmann 2021</i>
Objawy PACS/long COVID, wymagające hospitalizacji na oddziale ogólnym	-0,061	<i>Halpin 2021</i>
Objawy PACS/long COVID, wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii	-0,155	<i>Halpin 2021</i>

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Stan zdrowia/zdarzenie	Użyteczność/obniżenie użyteczności	Źródło/komentarz
Średnia wartość obniżenia użyteczności z powodu PACS/long COVID	-0,0397	Średnia ważona z powyższych wartości (gdzie wagi stanowiły odsetki pacjentów z PACS/long COVID leczonych w warunkach ambulatoryjnych, hospitalizacji bez OIT i hospitalizacji z OIT zgodnie z założeniami analizy podstawowej)

9 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

9.1 Analiza podstawowa



Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 31. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej kosztów-użyteczności (model krótkookresowy).

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego (PPP); Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	zob. Rozdział 4.4
Horyzont czasowy	1 rok	zob. Rozdział 4.5
Roczna stopa dyskonta dla kosztów/wyników	0%/0%	zob. Rozdział 4.6
Charakterystyka populacji modelu		
Udział w liczbie dorosłych osób zakażonych – populacja refundacyjna	16,4%	Zob. Rozdział 6.1 (Tabela 5)
Udział w liczbie dorosłych osób zakażonych – populacja poza wskazaniem refundacyjnym	83,6%	Zob. Rozdział 6.1 (Tabela 5)
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	76,1%	Zob. Rozdział 6.1 (Tabela 5)
Wyszczepialność – populacja poza wskazaniem refundacyjnym	65,1%	Zob. Rozdział 6.1 (Tabela 5)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry dotyczące przebiegu klinicznego COVID-19 (bez leczenia przeciwwirusowego)		
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem		
populacja refundacyjna (ogółem / zaszczepieni / niezaszczepieni)	11,2% / 7,8% / 22,1%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 13)
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi (ogółem / zaszczepieni / niezaszczepieni)	4,6% / 2,8% / 8,0%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 13)
populacja dorosłych- łącznie	5,7%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 13)
Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie		
populacja refundacyjna (ogółem / zaszczepieni / niezaszczepieni)	0,3% / 0,2% / 0,6%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 13)
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi (ogółem / zaszczepieni / niezaszczepieni)	0,1% / 0,0% / 0,1%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 13)
populacja dorosłych- łącznie	0,1%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 13)
Śmiertelność wśród chorych hospitalizowanych		
populacja refundacyjna (ogółem / zaszczepieni / niezaszczepieni)	15,6% / 15,6% / 15,6%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 13)
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi (ogółem / zaszczepieni / niezaszczepieni)	11,4% / 11,4% / 11,4%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 13)
populacja dorosłych- łącznie	12,8%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 13)
Odsetek chorych z PACS/long COVID		
wśród chorych leczonych ambulatoryjnie	34,5%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 14)
wśród chorych hospitalizowanych	52,6%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 14)
Czas trwania objawów u chorych leczonych ambulatoryjnie		
populacja refundacyjna (zaszczepieni / niezaszczepieni)	7 dni / 10,5 dni	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 15)
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi (zaszczepieni / niezaszczepieni)	4,7 dni / 7 dni	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 15)
Parametry dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej interwencji		
Skrócenie czasu trwania zakażenia		zob. Rozdział 6.2 (Tabela 17)
Zmniejszenie liczby hospitalizacji	87,8%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 17)
Zmniejszenie liczby zgonów	87,8%	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 17)
Zmniejszenie liczby przypadków PACS/long COVID	0	zob. Rozdział 6.2 (Tabela 17)
Skrócenie czasu występowania objawów COVID-19 [dni]		zob. Rozdział 6.2 (Tabela 17)
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność wyjściowa (bez COVID-19)	0,895	zob. Rozdział 8.2 (Tabela 30)
Zakażenie objawowe	-0,008 *	zob. Rozdział 8.2 (Tabela 30)

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Hospitalizacja na oddziale ogólnym	-0,0201 *	zob. Rozdział 8.2 (Tabela 30)
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii bez wentylacji mechanicznej	-0,15 *	zob. Rozdział 8.2 (Tabela 30)
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z koniecznością zastosowania wentylacji mechanicznej	-0,29 *	zob. Rozdział 8.2 (Tabela 30)
Objawy PACS/long COVID, bez konieczności hospitalizacji	-0,034 *	zob. Rozdział 8.2 (Tabela 30)
Objawy PACS/long COVID, wymagające hospitalizacji na oddziale ogólnym	-0,061 *	zob. Rozdział 8.2 (Tabela 30)
Objawy PACS/long COVID, wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii	-0,155 *	zob. Rozdział 8.2 (Tabela 30)
Średnia wartość obniżenia użyteczności z powodu PACS/long COVID	-0,0397 *	zob. Rozdział 8.2 (Tabela 30)
Parametry kosztowe / zużyte zasoby		
Koszt wnioskowanej interwencji (na jednego leczonego przeciwwirusowo)	Wariant bez uwzględnienia RSS:	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania (zob. Rozdział 3 oraz Rozdział 7.3.1 (Tabela 17))
	Wariant z uwzględnieniem RSS:	
Koszt leczenia ambulatoryjnego COVID-19	0 zł (PPP); 108,41 zł (PPP+P)	Zob. Rozdział 7.3.2
Koszt hospitalizacji pacjenta z COVID-19	5 947,74 zł	Zob. Rozdział 7.3.3 (Tabela 19)
Odsetek hospitalizowanych, którzy wymagają następnie przyjęcia na OIT	43,15%	zob. Rozdział 7.3.4 (Tabela 21)
Odsetek leczonych na OIT, którzy wymagają wentylacji mechanicznej (MV)	43,75%	zob. Rozdział 7.3.4 (Tabela 21)
Średni czas pobytu na OIT	15,7 dnia (bez MV) + 9,4 dnia (z MV); średnia ważona = 19,8 dnia	zob. Rozdział 7.3.4 (Tabela 21)
Koszt osobodnia leczenia na OIT	4 463,74 zł	zob. Rozdział 7.3.4 (Tabela 22)
Koszt rehabilitacji post-COVID (na jednego hospitalizowanego)	2 726,85 z	zob. Rozdział 7.3.5 (Tabela 24)
Roczny koszt „długiego COVID”	1 748,64 zł	zob. Rozdział 7.3.6 (Tabela 25)

* utrata użyteczności względem użyteczności wyjściowej

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 11.1.

9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzono: analizę jednokierunkową (w której testowane są alternatywne wartości pojedynczych parametrów) oraz analizę scenariuszową (w której testowane są alternatywne założenia modelu lub jednoczesna zmiana wielu parametrów).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

9.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)

Do analizy jednokierunkowej (OWSA, z ang. *One-Way Sensitivity Analysis*) wybrano łącznie 76 parametrów modelu – dla zachowania przejrzystości opisu w raporcie przedstawiono wyniki dla 15 parametrów, których wpływ na wartość wskaźnika ICUR był największy (z tego względu parametry mogły się różnić w zależności od wybranej perspektywy i uwzględnienia RSS). Minimalne i maksymalne wartości parametrów w OWSA oszacowano dodając lub odejmując 10% od wartości średniej.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości parametrów o największym wpływie na wyniki z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS. Szczegółowe wyniki dla wszystkich testowanych parametrów modelu dostępne są w jego wersji elektronicznej.

Tabela 32. Jednokierunkowa analiza wrażliwości – testowane parametry.

Lp.	Parametr	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
1	Koszt leczenia przeciwwirusowego	■	■
2	Zmniejszenie liczby hospitalizacji (Paxlovid)	79,0%	96,6%
3	Wyszczepialność – populacja refundacyjna	68,5%	83,7%
4	Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT	38,8%	47,5%
5	Koszt osobodnia pobytu na OIT bez wentylacji mechanicznej	4 017,37 zł	4 910,11 zł
6	Średni czas pobytu na OIT bez wentylacji mechanicznej	14,2 dni	17,3 dni
7	Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	7,0%	8,6%
8	Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	19,9%	24,3%
9	Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	31,5%	38,5%
10	Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	31,5%	38,5%
11	Odsetek wymagający wentylacji mechanicznej spośród leczonych na OIT	39,4%	48,1%
12	Koszt osobodnia pobytu na OIT z wentylacją mechaniczną	4 017,37 zł	4 910,11 zł
13	Średni czas pobytu na OIT z wentylacją mechaniczną	8,4 dni	10,3 dni
14	Koszt osobodnia hospitalizacji na oddziale ogólnym	764,71 zł	934,65 zł
15	Średni czas pobytu na oddziale ogólnym	6,3 dni	7,7 dni

Wyniki analizy jednokierunkowej przedstawiono w Rozdziale 11.3.1

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

9.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach analizy scenariuszowej testowano alternatywne założenia modelu bądź modyfikowano jednocześnie wartości kilku parametrów lub zestawy danych.

W szczególności, ze względu na znaczną niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19, uznano za zasadne przetestowanie alternatywnych założeń dotyczących liczby potwierdzonych zakażeń, hospitalizacji (w tym pobytu na OIT) i zgonów w rozważanej populacji.

W analizie podstawowej, roczne wskaźniki epidemiologiczne przyjęto na podstawie prognozy przebiegu COVID-19 w okresie po zniesieniu większości obostrzeń, z dominacją wariantu Omikron (od kwietnia 2022), tj. w scenariuszu obrazującym aktualną – na dzień przygotowania analizy – sytuację epidemiczną w kraju. Niemniej jednak, ze względu na pojawiające się nowe mutacje koronawirusa nie można wykluczyć scenariusza powrotu do sytuacji epidemicznej z poprzednich fal, tj. z wysoką liczbą przeprowadzonych testów, większą niż obecnie liczbą zakażeń i hospitalizacji, większym udziałem zakażeń bezobjawowych (wśród zakażeń potwierdzonych w systemie) oraz wyższym wskaźnikiem śmiertelności. W związku z powyższym, w analizie przetestowano alternatywny scenariusz z założeniem przebiegu COVID-19 jak w okresie luty 2021 r. – styczeń 2022 r., tj. w rocznym przedziale czasowym po wprowadzeniu masowych szczepień i przed dominacją wariantu Omikron (od końca stycznia 2022 r.), obejmującym m.in. cały okres dominacji wariantu Delta w Polsce. Parametry modelu dla ww. scenariusza obliczono analogicznie jak w analizie podstawowej, lecz w oparciu o dane dotyczące przebiegu COVID-19 z tego okresu, pochodzące z modelu IHME oraz o publiczne dane MZ i NFZ.

Zestawienie rocznej liczby zachorowań, hospitalizacji, osobodni na OIT i zgonów w analizie podstawowej oraz w scenariuszu opartym na przebiegu COVID-19 z historycznego okresu obejmującego występowanie wariantu Delta (02.2021-01.2022) zamieszczono w poniższej tabeli. Szczegółowe zestawienie parametrów modelu w rozważanym scenariuszu zamieszczono w załączniku 15.4.

Tabela 33. Wskaźniki epidemiologiczne w analizie podstawowej (stan po zniesieniu obostrzeń) i scenariuszu analizy wrażliwości (stan z okresu 02.2021-01.2022).

Parametr	Analiza podstawowa (04.2022-03.2023)	Analiza scenariuszowa (02.2021-01.2022)
Roczna liczba nowych (zarejestrowanych w systemie) zakażeń COVID-19	559 037	2 945 805
Roczna liczba nowych hospitalizacji z powodu COVID-19	31 798	170 356
Roczna liczba osobodni (zajętych łóżek) na OIT przez pacjentów z COVID-19	271 958	1 099 697
Roczna liczba zgonów z powodu COVID-19	4 578	68 234

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Ze względu na znaczną niepewność prognoz IHME dotyczących zajęcia łóżek na OIT (szerokie przedziały ufności) [REDAKTOWANE] oraz historycznymi danymi rzeczywistymi z poprzednich fal, przetestowano kilka alternatywnych, konserwatywnych scenariuszy zużycia zasobów związanych z hospitalizacją na OIT:

- scenariusz z kalibracją liczby zajętych łóżek na OIT do dolnego oszacowania IHME (wartości dolnej granicy 95% CI dla dziennej liczby zajętych łóżek); nie testowano wariantu opartego o maksymalne oszacowania IHME uznając je za skrajnie przeszacowane,
- scenariusz z założeniem niskiego zużycia zasobów na OIT [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE],
- scenariusz oparty na odnalezionych danych rzeczywistych z wcześniejszego okresu (szczegóły w Rozdziale 7.3.4): odsetka hospitalizowanych, którzy wymagają przyjęcia na OIT (36% na podstawie danych z Niemiec, jedynych odnalezionych danych dotyczących populacji wysokiego ryzyka porównywalnej do populacji docelowej analizy; *Kłoka 2022*) oraz średniej długości pobytu na poziomie 16,7 dnia (średnia arytmetyczna z wartości średnich odnalezionych w przeglądzie polskich badań; *Trejnowska 2022, Tyszko 2022, Palus 2022, Gradys 2022*)

Należy podkreślić, że oba konserwatywne scenariusze opierają się na oszacowaniach zużycia łóżek OIT dla ogólnej populacji hospitalizowanych. Biorąc pod uwagę, że populację docelową analizy stanowią chorzy ze szczególnie wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19, rzeczywiste odsetki i czasy pobytu na OIT pacjentów spełniających kryteria refundacyjne leku Paxlovid mogą być istotnie wyższe od przyjętych w ww. scenariuszach, które należy traktować jako skrajnie konserwatywne.

Zestawienie omówionych powyższej oraz pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej poniżej (zob. Tabela 34).

Tabela 34. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.

Nazwa scenariusza	Założenie / wartość w ramach analizy scenariuszowej	Uzasadnienie scenariusza
Sytuacja epidemiczna / przebieg kliniczny COVID-19 z okresu przed dominacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022)	Zmodyfikowano szereg parametrów epidemiologicznych i klinicznych, zgodnie z prognozami IHME oraz danymi MZ/NFZ z okresu 02.2021-01.2022; zestawienie parametrów zamieszczono w Załączniku 15.4	Scenariusz zasadny ze względu na zmienność sytuacji epidemicznej w czasie i w związku z tym możliwość innego przebiegu epidemii w przyszłych latach od przyjętego w analizie podstawowej

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Nazwa scenariusza	Założenie / wartość w ramach analizy scenariuszowej	Uzasadnienie scenariusza
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME	Liczbę dni na OIT dorosłych pacjentów z COVID-19 w modelu skalibrowano do minimalnego wariantu prognoz IHME	
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o badanie ankietowe		
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o historyczne dane rzeczywiste	Przy założeniu odsetka hospitalizowanych na ICU na poziomie 36% (Kłoka 2022) i średniej długości pobytu na OIT = 16,7 dni (Trejnowska 2022, Tyszko 2022, Palus 2022, Gradys 2022)	
Liczba hospitalizacji, osobodni na OIT i zgonów – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME	Wskaźniki epidemiologiczne i zużycie zasobów przeliczono przyjmując minimalne prognozy IHME liczby hospitalizacji, zajętych łóżek na OIT i zgonów, oraz zachowując podstawowe prognozy dot. liczby zakażeń	Skrajnie konserwatywny scenariusz zakładający maksymalnie łagodny przebieg kliniczny COVID-19
Liczba hospitalizacji i zgonów – w oparciu o maksymalne (95% UCL) prognozy IHME	Wskaźniki epidemiologiczne przeliczono przyjmując maksymalne prognozy IHME liczby hospitalizacji i zgonów, oraz zachowując podstawowe prognozy dot. liczby zakażeń	Skrajny scenariusz zakładający maksymalnie ciężki przebieg kliniczny COVID-19
Alternatywne oszacowanie ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej	Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji docelowej obliczono przy założeniu takiego samego ryzyka względnego (vs populacja nierefundacyjna) jak dla populacji 65+ (vs 65-)	W analizie podstawowej założono, że wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji docelowej są takie same jak w populacji 65+; ze względu na niepewność tego założenia przetestowano alternatywne podejście oparte na względnej różnicy populacji 65+ vs 65-
Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej na poziomie populacji ogólnej	Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji docelowej założono na poziomie populacji ogólnej	Scenariusz, zgodnie z którym ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 w populacji docelowej jest takie jak w ogólnej populacji dorosłych (a zatem nie różni się od populacji nierefundacyjnej); ze względu na fakt, że populacja docelowa z definicji stanowi grupę podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu, scenariusz ten należy uznać za skrajnie konserwatywny
Wycena świadczeń w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych dedykowany dla pacjentów z COVID-19 (obowiązujący przed zniesieniem obostrzeń)	Parametry kosztowe zmodyfikowane w ww. scenariuszu omówiono szczegółowo w Rozdziale 7.3	Scenariusz uzasadniony możliwością powrotu do finansowania świadczeń dla pacjentów z COVID-19 w oparciu o dedykowany katalog w przypadku zmiany sytuacji epidemicznej w kraju

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Nazwa scenariusza	Założenie / wartość w ramach analizy scenariuszowej	Uzasadnienie scenariusza
Koszt osobodnia na OIT zgodnie z alternatywnym oszacowaniem AOTMiT	5 207,81 zł (5 041,44 zł + 3,3% CPI)	maksymalna wycena AOTMiT wykonana na potrzeby oszacowania kosztu funkcjonowania oddziału intensywnej terapii w ramach szpitala tymczasowego (Metoda 1-funkcja jednorodna oparta o średnią)
Użyteczność bazowa na poziomie populacji 65+	0,812 (użyteczność (ważona w liczbie zachorowań na COVID-19) w populacji ogólnej osób powyżej 65 r.ż.)	Populacja docelowa może cechować się niższą jakością życia niż ogólna populacja dorosłych, stąd w ramach AW przetestowano użyteczność w populacji starszych (65+) jako przybliżenie użyteczności w populacji docelowej

Wyniki analizy scenariuszy przedstawiono w Rozdziale 11.3.2.

9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W odróżnieniu od prostej deterministycznej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej wyniki analizy, probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednocześnie uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu w całym zakresie ich wartości. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmienne ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skończość rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1 000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;
- obliczenie podstawowych statystyk (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
 - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- o kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
- o wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve*, CEAC), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, z ang. *willingness to pay*).

Wyboru rozkładów prawdopodobieństwa poszczególnych zmiennych dokonano na podstawie typu zmiennej:

- w przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skończonością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi rozkład gamma,
- rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym [0; 1] i z tego względu uwzględniono go dla zmiennych przebiegających w tym zakresie, tj. prawdopodobieństw, parametrów wyrażonych odsetkiem (proporcją), redukcji użyteczności oraz względnej skuteczności leczenia,
- rozkład normalny przyjmowano dla zużytych zasobów (liczba wizyt, czas pobytu na oddziale ogólnym i OIT, czas trwania objawów, skuteczność leczenia w wartościach bezwzględnych).

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa parametrów modelu w probabilistycznej analizie wrażliwości CUA (PSA).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametr 1 *	Parametr 2 **
Udział populacji refundacyjnej w liczbie zakażonych	0,164	Beta	334,31	1 706,48
Wyszczepialność – populacja poza wskazaniem refundacyjnym	0,651	Beta	138,96	74,50
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	0,761	Beta	94,84	29,79
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, niezaszczepieni	0,080	Beta	368,11	4 260,20
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem- populacja refundacyjna, niezaszczepieni	0,221	Beta	311,37	1 097,41
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, zaszczepieni	0,028	Beta	388,74	13 453,92
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem- populacja refundacyjna, zaszczepieni	0,078	Beta	368,71	4 355,82

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametr 1 *	Parametr 2 **
Odsetek chorych z PACS/long COVID wśród chorych leczonych ambulatoryjnie- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, niezaszczepieni	0,345	Beta	261,66	496,77
Odsetek chorych z PACS/long COVID wśród chorych leczonych ambulatoryjnie- populacja refundacyjna, niezaszczepieni	0,345	Beta	261,66	496,77
Odsetek chorych z PACS/long COVID wśród chorych leczonych ambulatoryjnie- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, zaszczepieni	0,345	Beta	261,66	496,77
Odsetek chorych z PACS/long COVID wśród chorych leczonych ambulatoryjnie- populacja refundacyjna, zaszczepieni	0,345	Beta	261,66	496,77
Śmiertelność wśród leczonych ambulatoryjnie- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, niezaszczepieni	0,001	Beta	399,50	316 825,32
Śmiertelność wśród leczonych ambulatoryjnie- populacja refundacyjna, niezaszczepieni	0,006	Beta	397,75	70 360,55
Śmiertelność wśród leczonych ambulatoryjnie- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, zaszczepieni	0,000	Beta	399,83	949 039,17
Śmiertelność wśród leczonych ambulatoryjnie- populacja refundacyjna, zaszczepieni	0,002	Beta	399,33	237 723,17
Śmiertelność wśród hospitalizowanych- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, niezaszczepieni	0,114	Beta	354,12	2 741,22
Śmiertelność wśród hospitalizowanych- populacja refundacyjna, niezaszczepieni	0,156	Beta	337,64	1 833,51
Śmiertelność wśród hospitalizowanych- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, zaszczepieni	0,114	Beta	354,12	2 741,22
Śmiertelność wśród hospitalizowanych- populacja refundacyjna, zaszczepieni	0,156	Beta	337,64	1 833,51
Odsetek chorych z PACS/long COVID wśród chorych hospitalizowanych- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, niezaszczepieni	0,526	Beta	189,07	170,38
Odsetek chorych z PACS/long COVID wśród chorych hospitalizowanych- populacja refundacyjna, niezaszczepieni	0,526	Beta	189,07	170,38
Odsetek chorych z PACS/long COVID wśród chorych hospitalizowanych- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, zaszczepieni	0,526	Beta	189,07	170,38
Odsetek chorych z PACS/long COVID wśród chorych hospitalizowanych- populacja refundacyjna, zaszczepieni	0,526	Beta	189,07	170,38
Liczba dni objawów u leczonych ambulatoryjnie- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, niezaszczepieni	7,00	Normalny	7,00	0,35
Liczba dni objawów u leczonych ambulatoryjnie- populacja refundacyjna, niezaszczepieni	10,50	Normalny	10,50	0,53
Liczba dni objawów u leczonych ambulatoryjnie- populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, zaszczepieni	4,67	Normalny	4,67	0,23
Liczba dni objawów u leczonych ambulatoryjnie- populacja refundacyjna, zaszczepieni	7,00	Normalny	7,00	0,35

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametr 1 *	Parametr 2 **
Liczba wizyt u lekarza POZ u leczonego ambulatoryjnie	2,00	Normalny	2,00	0,10
Koszt leczenia ambulatoryjnego (PPP+P)	108,41	Gamma	400,00	0,27
Koszt osobodnia hospitalizacji	849,68	Gamma	400,00	2,12
Koszt osobodnia pobytu na OIT (z/bez MV)	4 463,74	Gamma	400,00	11,16
Koszt rehabilitacji po hospitalizacji	2 726,85	Gamma	400,00	6,82
Koszt PACS („długi COVID”)	1 748,64	Gamma	400,00	4,37
Utrata użyteczności- zakażenie objawowe	-0,01	Beta	403,21	-50 804,21
Utrata użyteczności- hospitalizacja na oddziale ogólnym	-0,02	Beta	408,06	-20 709,56
Utrata użyteczności- hospitalizacja na OIT bez MV	-0,15	Beta	460,15	-3 527,82
Utrata użyteczności- hospitalizacja na OIT z MV	-0,29	Beta	516,29	-2 296,60
Utrata użyteczności- PACS/Long Covid	-0,04	Beta	415,92	-10 895,14
Średni czas hospitalizacji	7,00	Normalny	7,00	0,35
Średni czas pobytu na OIT (bez MV)	15,73	Normalny	15,73	0,79
Średni dodatkowy czas pobytu na OIT w przypadku konieczności zastosowania MV	9,35	Normalny	9,35	0,47
Odsetek hospitalizowanych, którzy wymagają następnie przyjęcia na OIT	0,43	Beta	226,95	298,97
Odsetek leczonych na OIT, którzy wymagają wentylacji mechanicznej (MV)	0,44	Beta	224,56	288,72
Odsetek stosujących Paxlovid – populacja refundacyjna, niezaszczepieni	■	■	■	■
Odsetek stosujących Paxlovid – populacja refundacyjna, zaszczepieni	■	■	■	■
Skuteczność leczenia produktem Paxlovid (populacja refundacyjna): % skrócenie czasu trwania zakażenia	■	■	■	■
Skuteczność leczenia produktem Paxlovid (populacja refundacyjna): % redukcja liczby hospitalizacji	0,88	Beta	47,92	6,66
Skuteczność leczenia produktem Paxlovid (populacja refundacyjna): % redukcja liczby zgonów	0,88	Beta	47,92	6,66
Skuteczność leczenia produktem Paxlovid (populacja refundacyjna): skrócenie czasu występowania objawów COVID-19	■	■	■	■

* parametr α (rozkłady beta i gamma); średnia (rozkład normalny)

** parametr β (rozkłady beta i gamma); SE (rozkład normalny)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

10 Walidacja modelu

10.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. częstości zdarzeń, czasu hospitalizacji) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

10.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania produktu Paxlovid w leczeniu COVID-19. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 15.2.

10.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej porównano projekcje modelu w ramieniu komparatora (scenariusz istniejący bez obecności leków przeciwwirusowych) dotyczące:

- Liczby zakażeń COVID-19,
- Liczby hospitalizacji z powodu COVID-19,
- Liczby zajętych łóżek na OIT pacjentów z COVID,
- Liczby zgonów z powodu COVID-19,

z prognozami IHME oraz częściowymi danymi raportowanymi przez MZ/NFZ dla okresu po zniesieniu obostrzeń (od kwietnia 2022 r.).

Ze względu na brak raportowanych danych rzeczywistych oraz prognoz w odniesieniu do populacji spełniającej wnioskowane kryteria refundacji produktu Paxlovid, walidacja była możliwa wyłącznie dla łącznej populacji osób dorosłych (obejmującej populację docelową oraz osoby dorosłe nie spełniające kryteriów refundacyjnych).

Celem potwierdzenia zgodności projekcji modelu ekonomicznego z prognozami IHME (na których oparto założenia dot. przebiegu epidemii w modelu), poniżej zestawiono wyniki modelu w ramieniu komparatora (reprezentującego stan istniejący bez dostępu do leków przeciwwirusowych) z prognozami IHME (przeliczonymi na populację dorosłych w oparciu o dane MZ/NFZ) w okresie od 1 kwietnia 2022 do końca marca 2023 r. (zob. Tabela 36).

Tabela 36. Porównanie projekcji modelu ekonomicznego z prognozami IHME w okresie 04.2022-03.2023.

Wyniki	Prognoza IHME (dorośli i dzieci)	Udział dorosłych	Prognoza IHME (dorośli)	Projekcje modelu ekonomicznego (scenariusz istniejący – SoC)	Zgodność projekcji modelu ekonomicznego z prognozami IHME
Roczna liczba nowych zakażeń COVID-19	613 406	91,1%	559 037	559 037	100%
Roczna liczba nowych hospitalizacji z powodu COVID-19	32 521	97,8%	31 798	31 798	100%
Roczna liczba osobodni (zajętych łóżek) na OIT przez pacjentów z COVID-19	278 139	97,8%	271 958	271 958	100%
Roczna liczba zgonów z powodu COVID-19	4 583	99,9%	4 578	4 578	100%

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Walidację prognoz IHME (a zatem i wyników uzyskanych w modelu) przeprowadzono w oparciu o oficjalne dane oraz komunikaty Ministerstwa Zdrowia, zebrane na stronie: <https://koronawirusunas.pl>. W tym celu zestawiono liczby zakażeń i zgonów raportowanych od 01.04.2022 r. do 24.01.2023 z prognozami IHME dla tego samego przedziału czasowego. Ze względu na dostępność aktualnych danych oficjalnych bez podziału na grupy wiekowe, porównanie było możliwe dla populacji dorosłych i dzieci ogółem; zob. Tabela 37.

Tabela 37. Porównanie prognoz IHME z danymi rzeczywistymi MZ w okresie od 04.2022 w populacji łącznej dorosłych i dzieci.

Wyniki	Prognozy IHME z okresu 01.04.2022-24.01.2023 – populacja ogólna (dorośli i dzieci)	Rzeczywiste dane MZ z okresu 01.04.2022-24.01.2023 – populacja ogólna (dorośli i dzieci) *
Roczna liczba nowych zakażeń COVID-19	467 560	408 851
Roczna liczba zgonów z powodu COVID-19	3 696	3 484
Wskaźnik śmiertelności (liczba zgonów / liczba zakażeń)	0,79%	0,85%

* statystyki dotyczące dziennej liczby zakażeń i zgonów zaczerpnięto ze strony <https://koronawirusunas.pl>

Dane oficjalne dotyczące liczby zakażeń i zgonów wg grup wiekowych są aktualnie dostępne do 12.10.2022 w ramach zbioru „Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19” udostępnionego w portalu „Otwarte dane”. Porównanie wskaźnika śmiertelności uzyskanego w modelu w populacji łącznej dorosłych (w scenariuszu istniejącym) z danymi rzeczywistymi dla populacji dorosłych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Porównanie prognoz modelu z danymi rzeczywistymi MZ w okresie od 04.2022 w populacji dorosłych.

Wyniki	Projekcje modelu ekonomicznego w okresie rocznym (scenariusz istniejący – SoC) – populacja dorosłych	Rzeczywiste dane MZ z okresu 01.04.2022-12.10.2022 – populacja dorosłych
Roczna liczba nowych zakażeń COVID-19	559 037	312 026
Roczna liczba zgonów z powodu COVID-19	4 578	2 566
Wskaźnik śmiertelności (liczba zgonów / liczba zakażeń)	0,81%	0,82%

Obserwowany w okresie po zniesieniu obostrzeń (od kwietnia 2022 r.) wskaźnik śmiertelności z powodu COVID-19 wynosi 0,82% w populacji dorosłych i jest wysoce zgodny z projekcją modelu ekonomicznego dla scenariusza istniejącego (0,81%).

Przeprowadzona walidacja wskazuje, że projekcje modelu dotyczące aktualnego przebiegu epidemii COVID-19 pokrywają się z raportowanymi danymi oficjalnymi. Ze względu na brak szczegółowych danych

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

oficjalnych z 2022 r., dotyczących liczby nowych hospitalizacji z powodu COVID-19 oraz zajęcia oddziału intensywnej terapii przez chorych na COVID-19, walidacja danych związanych ze zużyciem zasobów związanych z hospitalizacją i pobytem na OIT nie była możliwa.

11 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (PPP) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniającej dodatkowo wydatki ponoszone przez świadczeniobiorców (PPP+P).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono równoległe na poziomie całej populacji refundacyjnej oraz w przeliczeniu na jednego pacjenta z populacji refundacyjnej (w której [REDACTED] chorych otrzymuje wnioskowaną technologię; zob. Rozdział 4.3). Analizę podstawową przeprowadzono w horyzoncie rocznym, w związku z czym nie uwzględniono stóp dyskontowych.

W ocenie dodatkowej, do której wykorzystano model dożywotni (długookresowy) analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

11.1 Analiza podstawowa

11.1.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli przedstawiono koszty ponoszone przez płatnika w rozważanej populacji docelowej spełniającej kryteria refundacyjne produktu Paxlovid, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Zestawienie kosztów (analiza podstawowa, model krótkookresowy), PPP.

	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Łączny koszt z RSS	[REDACTED]	539 955 579 zł	[REDACTED]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

	Paxlovid	SoC	Różnica
Łączny koszt bez RSS	██████████	539 955 579 zł	██████████
Interwencja (Paxlovid), z RSS	██████████	0 zł	██████████
Interwencja (Paxlovid), bez RSS	██████████	0 zł	██████████
Leczenie ambulatoryjne	██	0 zł	██
Hospitalizacja (w tym OIT)	██████████	481 455 990 zł	██████████
PACS	██████████	58 499 589 zł	██████████
Wyniki per capita (na 1 osobę z populacji docelowej)			
Łączny koszt z RSS	██████████	5 896,13 zł	██████████
Łączny koszt bez RSS	██████████	5 896,13 zł	██████████
Interwencja (Paxlovid), z RSS	██████████	0,00 zł	██████████
Interwencja (Paxlovid), bez RSS	██████████	0,00 zł	██████████
Leczenie ambulatoryjne	██	0,00 zł	██
Hospitalizacja (w tym OIT)	██████████	5 257,33 zł	██████████
PACS	██████████	638,80 zł	██████████

Zestawienie kosztów z perspektywy wspólnej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Zestawienie kosztów (analiza podstawowa, model krótkookresowy), PPP+P.

	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Łączny koszt z RSS	██████████	559 811 512 zł	██████████
Łączny koszt bez RSS	██████████	559 811 512 zł	██████████
Interwencja (Paxlovid), z RSS	██████████	0 zł	██████████
Interwencja (Paxlovid), bez RSS	██████████	0 zł	██████████
leczenie ambulatoryjne	██████████	19 855 933 zł	██
Hospitalizacja (w tym OIT)	██████████	481 455 990 zł	██████████
PACS	██████████	58 499 589 zł	██████████
Wyniki per capita (na 1 osobę z populacji docelowej)			
Łączny koszt z RSS	██████████	6 112,95 zł	██████████
Łączny koszt bez RSS	██████████	6 112,95 zł	██████████
Interwencja (Paxlovid), z RSS	██████████	0,00 zł	██████████
Interwencja (Paxlovid), bez RSS	██████████	0,00 zł	██████████
leczenie ambulatoryjne	██	216,82 zł	██
Hospitalizacja (w tym OIT)	██████████	5 257,33 zł	██████████
PACS	██████████	638,80 zł	██████████

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 41 przedstawia zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) w populacji docelowej (refundacyjnej) oraz w przeliczeniu na jedną osobę z populacji docelowej, uzyskane w analizie podstawowej.

Tabela 41. Zestawienie QALY (analiza podstawowa, model krótkookresowy).

	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Wyniki zdrowotne (QALY)	■	73 311	■
Wyniki <i>per capita</i> (na 1 osobę z populacji docelowej)			
Wyniki zdrowotne (QALY)	■	0,80053	■

Uzyskane w modelu roczne liczby zdarzeń związanych z COVID-19 w populacji docelowej (refundacyjnych) podsumowano w tabeli poniżej (zob. Tabela 42).

Tabela 42. Wyniki zdrowotne (analiza podstawowa, model krótkookresowy).

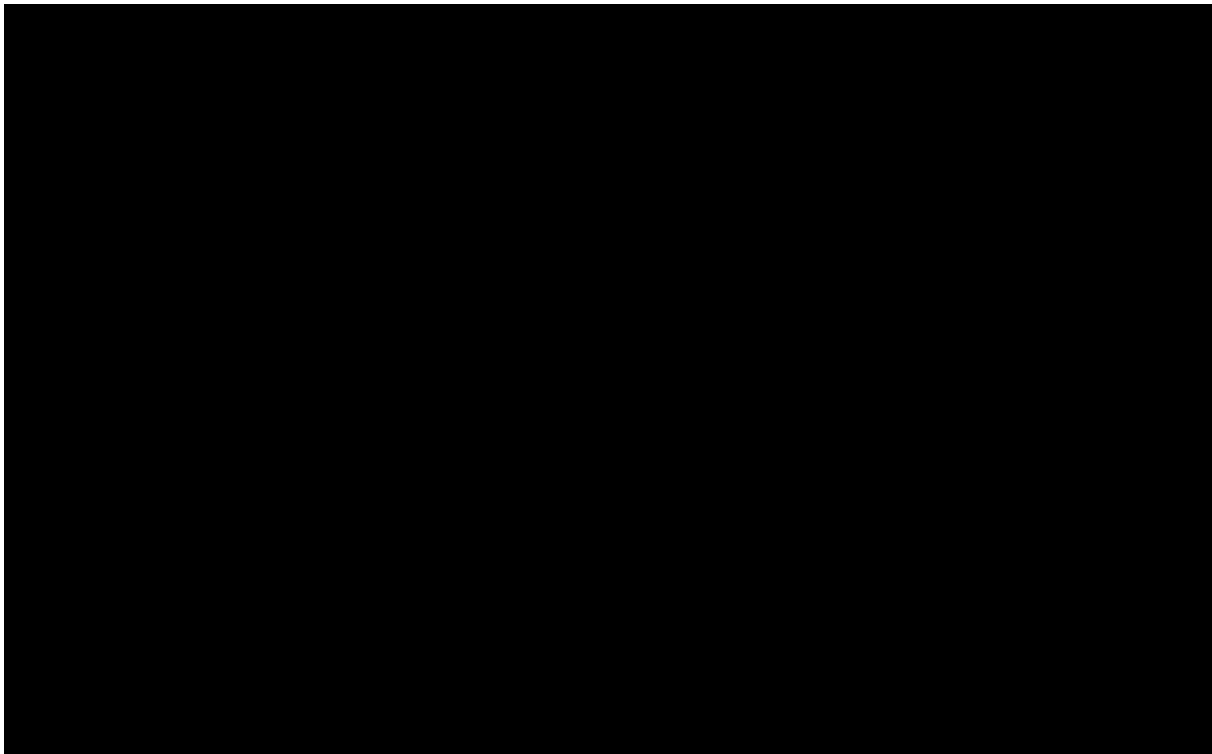
Wyniki zdrowotne	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Roczna liczba zakażeń	■	91 578	■
Roczna liczba hospitalizacji	■	10 276	■
Roczna liczba przyjęć na OIT	■	4 435	■
Roczna liczba zgonów	■	1 802	■
Roczna liczba PACS („długi COVID”)	■	33 454	■

Dzienne liczby hospitalizacji i zgonów prognozowane w populacji docelowej przedstawia Wykres 6.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 6. Hospitalizacje i zgony z powody COVID-19 (Paxlovid vs SoC).



W efekcie zastosowania produktu leczniczego Paxlovid u [redacted] chorych spełniających wnioskowane kryteria refundacyjne ([redacted]), spodziewana jest korzyść zdrowotna w populacji w postaci: [redacted]

11.1.2 Analiza kosztów-użyteczności

Poniżej podsumowano wyniki podstawowej analizy kosztów użyteczności, kolejno z perspektywy płatnika publicznego (zob. Tabela 43) oraz perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (zob. Tabela 44). Wyszczególniono wyniki z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez RSS.

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej (model krótkookresowy), PPP.

	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Łączny koszt z RSS	[redacted]	539 955 579 zł	[redacted]
Łączny koszt bez RSS	[redacted]	539 955 579 zł	[redacted]
Wyniki zdrowotne (QALY)	[redacted]	73 311	[redacted]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki <i>per capita</i> (na 1 osobę z populacji docelowej)			
Łączny koszt z RSS	██████████	5 896,13 zł	██████████
Łączny koszt bez RSS	██████████	5 896,13 zł	██████████
Wyniki zdrowotne (QALY)	██████████	0,80053	██████████
ICUR [zł/QALY]		██████████	██████████

W analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS dla produktu Paxlovid, współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na ██████████

Na otrzymany wynik złożyły się koszty inkrementalne w wysokości około ██████████ na poziomie populacyjnym (██████████ na jedną osobę z populacji docelowej), a także inkrementalne efekty zdrowotne w postaci ██████████ na jedną osobę z populacji docelowej).

W przypadku braku uwzględnienia RSS dla produktu Paxlovid, wartość wskaźnika ICUR wzrasta do ██████████, co wynika ze wzrostu wydatków inkrementalnych do około ██████████ w populacji (██████████ w przeliczeniu na jedną osobę). ██████████

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej (model krótkookresowy), PPP+P.

	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Łączny koszt z RSS	██████████	559 811 512 zł	██████████
Łączny koszt bez RSS	██████████	559 811 512 zł	██████████
Wyniki zdrowotne (QALY)	██████████	73 311	██████████
Wyniki <i>per capita</i> (na 1 osobę z populacji docelowej)			
Łączny koszt z RSS	██████████	6 112,95 zł	██████████
Łączny koszt bez RSS	██████████	6 112,95 zł	██████████
Wyniki zdrowotne (QALY)	██████████	0,80053	██████████
ICUR [zł/QALY]		██████████	██████████

Wartości współczynnika ICUR z perspektywy wspólnej oszacowano na ██████████ w wariancie z uwzględnieniem proponowanego RSS dla leku Paxlovid oraz ██████████ w wariancie bez RSS. ██████████

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Koszty inkrementalne w scenariuszu leczenia przeciwwirusowego wyniosły w wysokości [REDACTED] (z RSS) i [REDACTED] (bez RSS), a inkrementalne efekty zdrowotne – [REDACTED] w populacji refundacyjnej.

11.1.3 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Paxlovid, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (175 926 zł /QALY).

Ceny progowe wyznaczono ze względu na przyjętą w analizie perspektywę (płatnika publicznego i wspólna) oraz uwzględnienie proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy progowej, przeprowadzonej z wykorzystaniem modelu podstawowego (krótkookresowego), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyniki analizy progowej dla produktu Paxlovid (model krótkookresowy, analiza podstawowa).

Wariant	CZN	UCZ	CHB ¹	Detaliczna ²	Dopłata NFZ	Odpłatność pacjenta
PPP, z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PPP, bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PPP+P, z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PPP+P, bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1 Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%);

2 Uwzględniająca podatek VAT (8%), marżę hurtową (5%) oraz marżę detaliczną (zgodną z algorytmem przedstawionym w *Ustawa 2011*).

Oszacowane ceny progowe są [REDACTED]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

11.2 Analiza dodatkowa (model dożywności)

W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono ocenę kosztów-użyteczności produktu leczniczego Paxlovid w horyzoncie dożywności; założenia modelu długookresowego omówiono w Rozdziale 5. Poniżej podsumowano wyniki analizy kosztów użyteczności, kolejno z perspektywy płatnika publicznego (zob. Tabela 46) oraz perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (zob. Tabela 47). Wyszczególniono wyniki z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez RSS.

Tabela 46. Wyniki analizy dodatkowej (model dożywności), PPP.

	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Koszt z RSS	██████████	4 359 711 185 zł	██████████
Koszt bez RSS	██████████	4 359 711 185 zł	██████████
QALY	██████	1 174 529	████
Lata życia (LY)	██████	1 319 637	████
Wyniki per capita (na 1 osobę z populacji docelowej)			
Koszt z RSS	██████	47 607 zł	████
Koszt bez RSS	██████	47 607 zł	████
QALY	██████	12,82546	██████
Lata życia (LY)	██████	14,40999	██████
ICUR [zł/QALY]		██████████	██████████

Tabela 47. Wyniki analizy dodatkowej (model dożywności), PPP+P.

	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Koszt z RSS	██████████	5 822 762 510 zł	██████████
Koszt bez RSS	██████████	5 822 762 510 zł	██████████
QALY	██████	1 174 529	████
Lata życia (LY)	██████	1 319 637	████
Wyniki per capita			
Koszt z RSS	██████	63 583 zł	████
Koszt bez RSS	██████	63 583 zł	████
QALY	██████	12,82546	██████
Lata życia (LY)	██████	14,40999	██████
ICUR [zł/QALY]		██████████	██████████

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w modelu dożywotnim oszacowano na:

- [REDAKTOWANE] (wariant z uwzględnieniem RSS) i [REDAKTOWANE] (wariant bez uwzględnienia RSS) z perspektywy płatnika publicznego (PPP),
- [REDAKTOWANE] (wariant z uwzględnieniem RSS) i [REDAKTOWANE] (wariant bez uwzględnienia RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).

Oszacowanie ceny produktu Paxlovid, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (175 926 zł /QALY), z wykorzystaniem modelu dożywotniego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki analizy progowej dla produktu Paxlovid (model dożywotni).

Wariant	CZN	UCZ	CHB ¹	Detaliczna ²	Dopłata NFZ	Odpłatność pacjenta
PPP, z RSS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PPP, bez RSS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PPP+P, z RSS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PPP+P, bez RSS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

1 Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%);

2 Uwzględniająca podatek VAT (8%), marżę hurtową (5%) oraz marżę detaliczną (zgodną z algorytmem przedstawionym w Ustawa 2011).

11.3 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego (podstawowy model krótkookresowy w horyzoncie 1-rocznym) przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, która składała się z:

- Jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (OWSA),
- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Analizę wrażliwości przeprowadzono w czterech wariantach, w zależności od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty i wyniki zdrowotne przedstawiono na poziomie populacyjnym (populacji refundacyjnej zgodnej z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Paxlovid), przy czym jak wcześniej wspomniano – sposób prezentacji wyników (na populację / per capita) nie wpływa na wartości ICUR i ceny progowe produktu Paxlovid.

Testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, a także scenariusze analizy wielokierunkowej przedstawiono w Rozdziale 9.2, a rozkłady prawdopodobieństwa parametrów w analizie PSA – w Rozdziale 9.3.

11.3.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

11.3.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla perspektywy płatnika publicznego (Tabela 49) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (Tabela 50).

Jak wspomniano w Rozdziale 9.2.1, w raporcie przedstawiono 15 wariantów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR; pełne wyniki analizy dla wszystkich uwzględnionych parametrów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego.

Tabela 49. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid z uwzględnieniem RSS, PPP.

Wariant	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Analiza podstawowa			539 955 579 zł			73 311				
Koszty lekowe Paxlovid	min		539 955 575 zł			73 311				
	max		539 955 575 zł			73 311				
Zmniejszenie liczby hospitalizacji (Paxlovid)	min		539 955 575 zł			73 311				
	max		539 955 575 zł			73 311				
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	min		586 955 723 zł			73 036				
	max		492 955 436 zł			73 587				
Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT	min		500 724 208 zł			73 396				
	max		579 186 943 zł			73 227				
Koszty hospitalizacji OIT bez wentylacji mechanicznej	min		508 825 021 zł			73 311				
	max		571 086 464 zł			73 311				
Średni czas pobytu na OIT bez wentylacji mechanicznej	min		508 824 870 zł			73 311				
	max		571 086 280 zł			73 311				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min		514 302 300 zł			73 374				
	max		565 608 859 zł			73 248				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min		517 138 013 zł			73 353				
	max		562 773 146 zł			73 270				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min	████████	████████	539 955 575 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
	max	████████	████████	539 955 575 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min	████████	████████	539 955 575 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
	max	████████	████████	539 955 575 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
Odsetek wymagających wentylacji mechanicznej	min	████████	████████	531 854 913 zł	████████	██████	73 338	██████	████████	██████	████████
	max	████████	████████	548 056 238 zł	████████	██████	73 284	██████	████████	██████	████████
Koszty hospitalizacji OIT z wentylacją mechaniczną	min	████████	████████	531 854 952 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
	max	████████	████████	548 056 285 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
Średni czas pobytu na OIT z wentylacją mechaniczną	min	████████	████████	531 854 913 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
	max	████████	████████	548 056 238 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	min	████████	████████	533 843 672 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
	max	████████	████████	546 067 812 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
Średni czas pobytu na oddziale ogólnym	min	████████	████████	533 843 522 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
	max	████████	████████	546 067 628 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████

Tabela 50. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid, z uwzględnieniem RSS, PPP+P.

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Analiza podstawowa		████████	████████	559 811 512 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████
Koszty lekowe Paxlovid	min	████████	████████	559 811 508 zł	████████	██████	73 311	██████	████████	██████	████████

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Zmniejszenie liczby hospitalizacji (Paxlovid)	max			559 811 508 zł			73 311				
	min			559 811 508 zł			73 311				
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	max			559 811 508 zł			73 311				
	min			606 811 655 zł			73 036				
Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT	max			512 811 368 zł			73 587				
	min			520 580 140 zł			73 396				
Koszty hospitalizacji OIT bez wentylacji mechanicznej	max			599 042 875 zł			73 227				
	min			528 680 953 zł			73 311				
Średni czas pobytu na OIT bez wentylacji mechanicznej	max			590 942 397 zł			73 311				
	min			528 680 803 zł			73 311				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	max			590 942 213 zł			73 311				
	min			534 158 232 zł			73 374				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	max			585 464 791 zł			73 248				
	min			536 993 945 zł			73 353				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	max			582 629 078 zł			73 270				
	min			559 811 508 zł			73 311				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji	max			559 811 508 zł			73 311				
	min			559 811 508 zł			73 311				
	max			559 811 508 zł			73 311				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

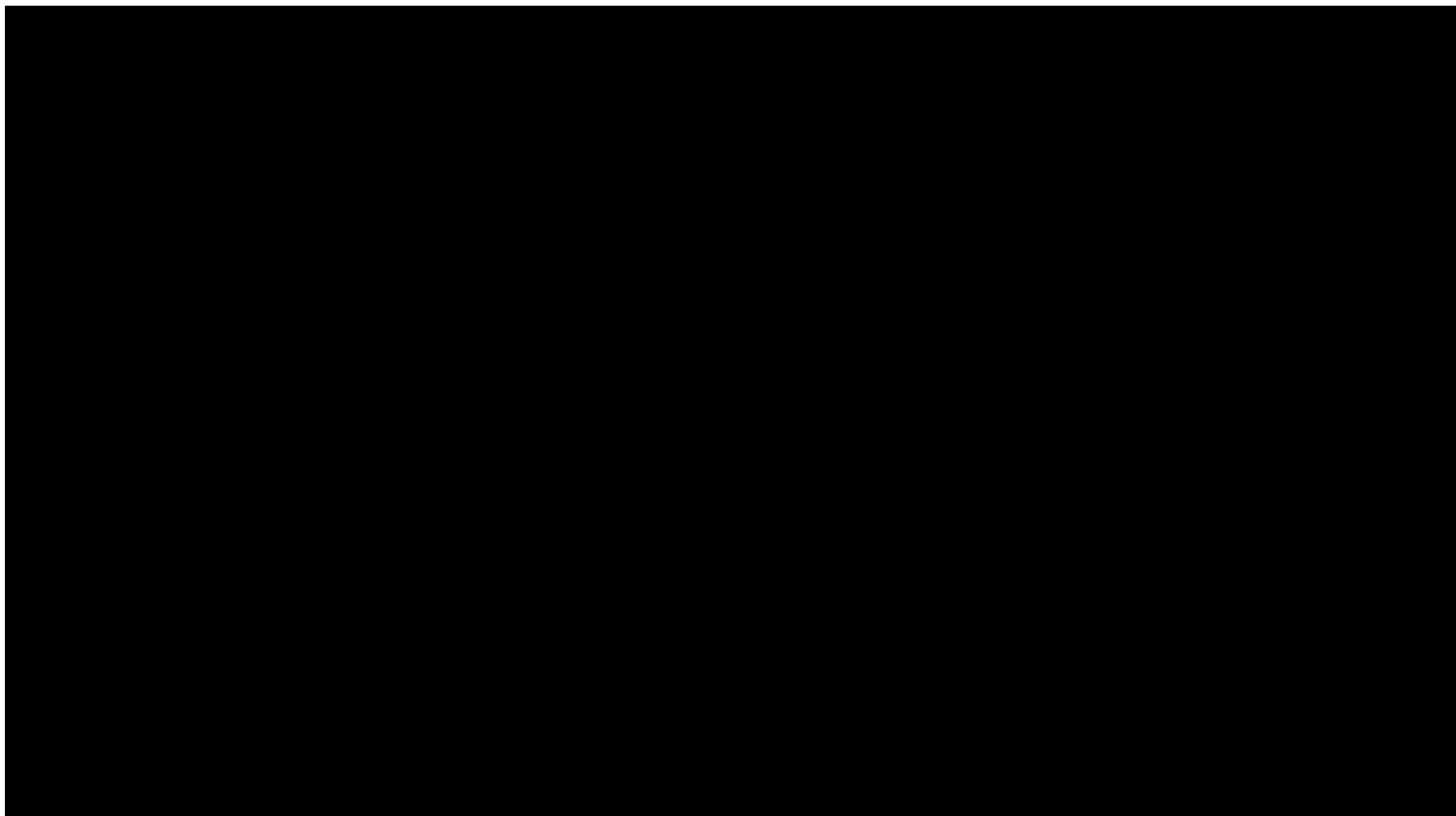
Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
refundacyjnej (zaszcze-pionych)											
Odsetek wymagających wentylacji mechanicznej	min			551 710 845 zł			73 338				
	max			567 912 170 zł			73 284				
Koszty hospitalizacji OIT z wentylacją mechaniczną	min			551 710 884 zł			73 311				
	max			567 912 218 zł			73 311				
Średni czas pobytu na OIT z wentylacją mechaniczną	min			551 710 845 zł			73 311				
	max			567 912 170 zł			73 311				
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	min			553 699 605 zł			73 311				
	max			565 923 744 zł			73 311				
Średni czas pobytu na oddziale ogólnym	min			553 699 454 zł			73 311				
	max			565 923 561 zł			73 311				

Zakres zmienności wartości wskaźnika ICUR w jednokierunkowej AW przedstawia Wykres 7 (perspektywa płatnika publicznego) i Wykres 8 (perspektywa wspólna). Wartości ujemne oznaczają dominację strategii Paxlovid względem komparatora.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

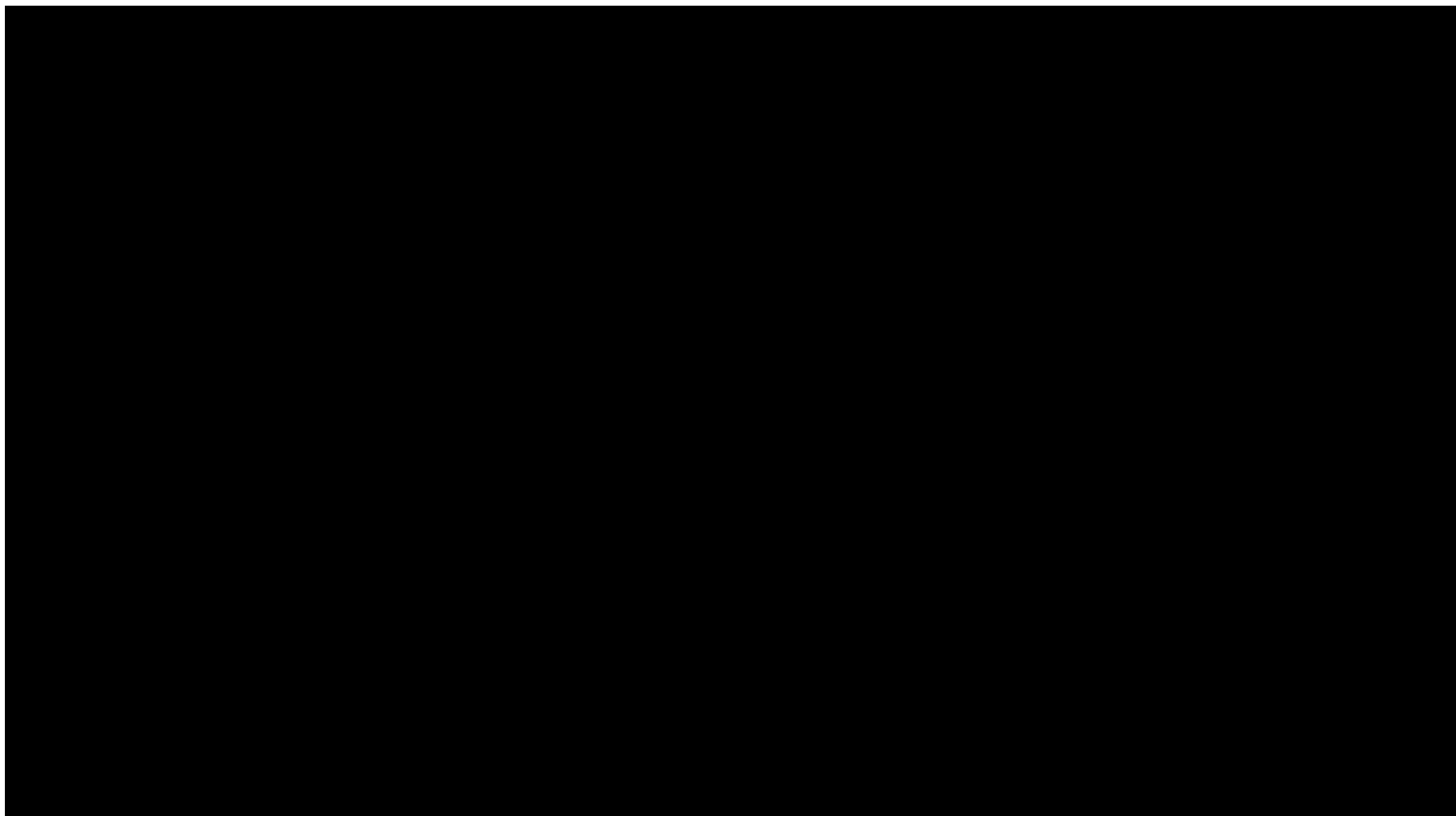
Wykres 7. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS) – perspektywa płatnika publicznego.



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 8. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS) – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Największą zmienność wartości ICUR zaobserwowano w wariantach dotyczących kosztów leczenia przeciwwirusowego, skuteczności leku Paxlovid w redukcji liczby hospitalizacji, wyszczepialności populacji oraz odsetka chorych wymagających przyjęcia na OIT. Maksymalny koszt uzyskania QALY

11.3.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla perspektywy płatnika publicznego (Tabela 51) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (Tabela 52).

Tabela 51. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid bez uwzględnienia RSS, PPP.

Wariant	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Analiza podstawowa			539 955 579 zł			73 311				
Koszty lekowe Paxlovid	min		539 955 575 zł			73 311				
	max		539 955 575 zł			73 311				
Zmniejszenie liczby hospitalizacji (Paxlovid)	min		539 955 575 zł			73 311				
	max		539 955 575 zł			73 311				
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	min		586 955 723 zł			73 036				
	max		492 955 436 zł			73 587				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT	min	██████████	██████████	500 724 208 zł	██████████	██████████	73 396	██████████	██████████	██████████	██████████
	max	██████████	██████████	579 186 943 zł	██████████	██████████	73 227	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty hospitalizacji OIT bez wentylacji mechanicznej	min	██████████	██████████	508 825 021 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
	max	██████████	██████████	571 086 464 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
Średni czas pobytu na OIT bez wentylacji mechanicznej	min	██████████	██████████	508 824 870 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
	max	██████████	██████████	571 086 280 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min	██████████	██████████	514 302 300 zł	██████████	██████████	73 374	██████████	██████████	██████████	██████████
	max	██████████	██████████	565 608 859 zł	██████████	██████████	73 248	██████████	██████████	██████████	██████████
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min	██████████	██████████	517 138 013 zł	██████████	██████████	73 353	██████████	██████████	██████████	██████████
	max	██████████	██████████	562 773 146 zł	██████████	██████████	73 270	██████████	██████████	██████████	██████████
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min	██████████	██████████	539 955 575 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
	max	██████████	██████████	539 955 575 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min	██████████	██████████	539 955 575 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
	max	██████████	██████████	539 955 575 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
Odsetek wymagających wentylacji mechanicznej	min	██████████	██████████	531 854 913 zł	██████████	██████████	73 338	██████████	██████████	██████████	██████████
	max	██████████	██████████	548 056 238 zł	██████████	██████████	73 284	██████████	██████████	██████████	██████████

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Koszty hospitalizacji OIT z wentylacją mechaniczną	min			531 854 952 zł			73 311				
	max			548 056 285 zł			73 311				
Średni czas pobytu na OIT z wentylacją mechaniczną	min			531 854 913 zł			73 311				
	max			548 056 238 zł			73 311				
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	min			533 843 672 zł			73 311				
	max			546 067 812 zł			73 311				
Średni czas pobytu na oddziale ogólnym	min			533 843 522 zł			73 311				
	max			546 067 628 zł			73 311				

Tabela 52. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid, bez uwzględnienia RSS, PPP+P.

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Analiza podstawowa				559 811 512 zł			73 311				
Koszty lekowe Paxlovid	min			559 811 508 zł			73 311				
	max			559 811 508 zł			73 311				
Zmniejszenie liczby hospitalizacji (Paxlovid)	min			559 811 508 zł			73 311				
	max			559 811 508 zł			73 311				
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	min			606 811 655 zł			73 036				
	max			512 811 368 zł			73 587				
Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT	min			520 580 140 zł			73 396				
	max			599 042 875 zł			73 227				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Koszty hospitalizacji OIT bez wentylacji mechanicznej	min			528 680 953 zł			73 311				
	max			590 942 397 zł			73 311				
Średni czas pobytu na OIT bez wentylacji mechanicznej	min			528 680 803 zł			73 311				
	max			590 942 213 zł			73 311				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min			534 158 232 zł			73 374				
	max			585 464 791 zł			73 248				
Odsetek hospitalizowanych w populacja refundacyjnej (niezaszczepionych)	min			536 993 945 zł			73 353				
	max			582 629 078 zł			73 270				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min			559 811 508 zł			73 311				
	max			559 811 508 zł			73 311				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min			559 811 508 zł			73 311				
	max			559 811 508 zł			73 311				
Odsetek wymagających wentylacji mechanicznej	min			551 710 845 zł			73 338				
	max			567 912 170 zł			73 284				
Koszty hospitalizacji OIT z wentylacją mechaniczną	min			551 710 884 zł			73 311				
	max			567 912 218 zł			73 311				
	min			551 710 845 zł			73 311				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

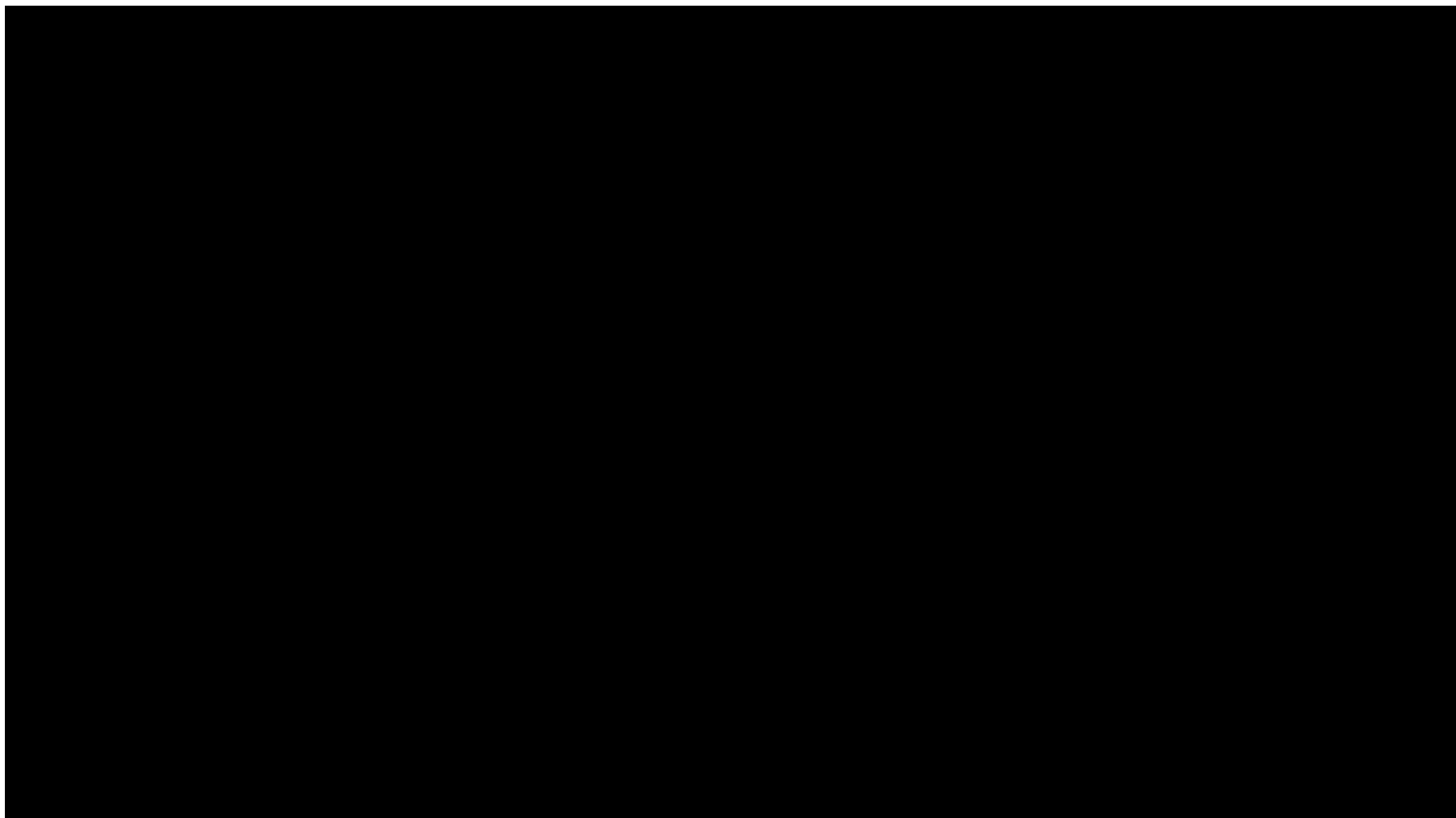
Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Średni czas pobytu na OIT z wentylacją mechaniczną	max	██████████	██████████	567 912 170 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
	min	██████████	██████████	553 699 605 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	max	██████████	██████████	565 923 744 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
	min	██████████	██████████	553 699 454 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
Średni czas pobytu na oddziale ogólnym	max	██████████	██████████	565 923 561 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████

Zakres zmienności wartości wskaźnika ICUR w jednokierunkowej AW przedstawia Wykres 9 (perspektywa płatnika publicznego) i Wykres 10 (perspektywa wspólna).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

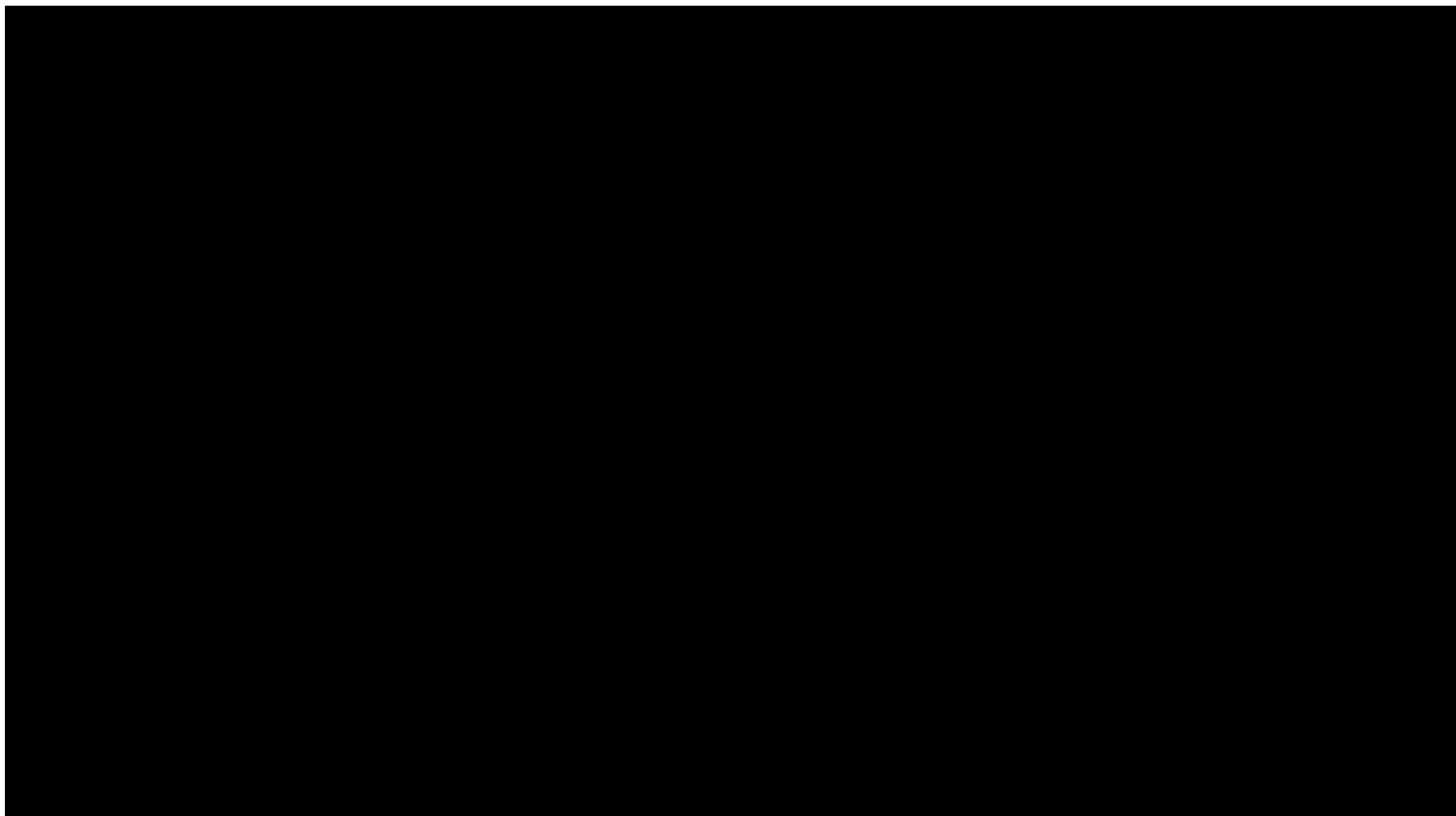
Wykres 9. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS) – perspektywa płatnika publicznego.



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 10. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS) – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Podobnie jak w analizie z uwzględnieniem RSS (por. Rozdział 11.3.1.1), wyniki analizy były najbardziej wrażliwe na zmiany w wariantach dotyczących: kosztów leczenia przeciwwirusowego, skuteczności leku Paxlovid w redukcji liczby hospitalizacji oraz wyszczepialności osób w populacji refundacyjnej. ■

11.3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Warianty analizy scenariuszowej omówiono w Rozdziale 9.2.2.

11.3.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla perspektywy płatnika publicznego (Tabela 53) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (Tabela 54).

Tabela 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP.

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Analiza podstawowa	■	■	539 955 579 zł	■	■	73 311	■	■		■
Sytuacja epidemiczna / przebieg kliniczny COVID-19 z okresu przed dominacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022)	■	■	1 865 293 768 zł	■	■	238 326	■	■		■

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			190 600 255 zł			73 311				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o badanie ankietowe			196 417 541 zł			74 058				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o historyczne dane rzeczywiste			423 415 385 zł			73 471				
Liczba hospitalizacji, osobodni na OIT i zgonów – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			100 784 284 zł			74 058				
Liczba hospitalizacji i zgonów – w oparciu o maksymalne (95% UCL) prognozy IHME			712 485 115 zł			71 845				
Alternatywne oszacowanie ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej			786 935 881 zł			72 403				
Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej na poziomie populacji ogólnej			301 411 541 zł			73 939				
Wycena świadczeń w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych dedykowany dla COVID-19			527 373 550 zł			73 311				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Koszt osobodnia na OIT zgodnie z alternatywnym oszacowaniem AOTMiT			605 351 179 zł			73 311				
Użyteczność bazowa na poziomie populacji 65+			539 955 579 zł			65 817				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 1 (30%)			539 955 579 zł			73 311				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 2 (40%)			539 955 579 zł			73 311				

Tabela 54. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP+P.

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Podstawowy			559 811 512 zł			73 311				
Sytuacja epidemiczna / przebieg kliniczny COVID-19 z okresu przed dominacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022)			1 916 390 517 zł			238 326				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			210 456 188 zł			73 311				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o badanie ankietowe			216 273 473 zł			74 058				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o			443 271 318 zł			73 471				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
historyczne dane rzeczywiste										
Liczba hospitalizacji, osobodni na OIT i zgonów – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			120 640 216 zł			74 058				
Liczba hospitalizacji i zgonów – w oparciu o maksymalne (95% UCL) prognozy IHME			732 341 047 zł			71 845				
Alternatywne oszacowanie ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej			806 791 813 zł			72 403				
Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej na poziomie populacji ogólnej			321 267 474 zł			73 939				
Wycena świadczeń w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych dedykowany dla COVID-19			547 229 482 zł			73 311				
Koszt osobodnia na OIT zgodnie z alternatywnym oszacowaniem AOTMiT			625 207 111 zł			73 311				
Użyteczność bazowa na poziomie populacji 65+			559 811 512 zł			65 817				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 1 (30%)			559 811 512 zł			73 311				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 2 (40%)			559 811 512 zł			73 311				

Wyniki analizy scenariuszy potwierdzają znaczący wpływ założeń związanych z przebiegiem klinicznym COVID-19, w szczególności liczbą zajętych łóżek na OIT przez pacjentów z COVID-19, na wyniki inkrementalne, [REDACTED]

W scenariuszu reprezentującym przebieg epidemii COVID-19 z okresu 02.2021-01.2022, strategia z zastosowaniem produktu Paxlovid [REDACTED]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

11.3.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla perspektywy płatnika publicznego (Tabela 55) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (Tabela 56).

Tabela 55. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP.

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Podstawowy	██████████	██████████	539 955 579 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	█	██████████
Sytuacja epidemiczna / przebieg kliniczny COVID- 19 z okresu przed domi- nacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022)	██████████	██████████	1 865 293 768 zł	██████████	██████████	238 326	██████████	██████████	██████████	██████████
Zużycie zasobów związa- nych z OIT – w oparciu o minimalne (95% LCL) pro- gnozy IHME	██████████	██████████	190 600 255 zł	██████████	██████████	73 311	██████████	██████████	██████████	██████████
Zużycie zasobów związa- nych z OIT – w oparciu o badanie ankietowe	██████████	██████████	196 417 541 zł	██████████	██████████	74 058	██████████	██████████	██████████	██████████
Zużycie zasobów związa- nych z OIT – w oparciu o historyczne dane rzeczy- wiste	██████████	██████████	423 415 385 zł	██████████	██████████	73 471	██████████	██████████	██████████	██████████
Liczba hospitalizacji, oso- bodni na OIT i zgonów – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME	██████████	██████████	100 784 284 zł	██████████	██████████	74 058	██████████	██████████	██████████	██████████

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Liczba hospitalizacji i zgonów – w oparciu o maksymalne (95% UCL) prognozy IHME			712 485 115 zł			71 845				
Alternatywne oszacowanie ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej			786 935 881 zł			72 403				
Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej na poziomie populacji ogólnej			301 411 541 zł			73 939				
Wycena świadczeń w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych dedykowany dla COVID-19			527 373 550 zł			73 311				
Koszt osobodnia na OIT zgodnie z alternatywnym oszacowaniem AOTMiT			605 351 179 zł			73 311				
Użyteczność bazowa na poziomie populacji 65+			539 955 579 zł			65 817				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 1 (30%)			539 955 579 zł			73 311				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 2 (40%)			539 955 579 zł			73 311				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 56. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP+P.

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Podstawowy			559 811 512 zł			73 311				
Sytuacja epidemiczna / przebieg kliniczny COVID- 19 z okresu przed domi- nacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022)			1 916 390 517 zł			238 326				
Zużycie zasobów związa- nych z OIT – w oparciu o minimalne (95% LCL) pro- gnozy IHME			210 456 188 zł			73 311				
Zużycie zasobów związa- nych z OIT – w oparciu o badanie ankietowe			216 273 473 zł			74 058				
Zużycie zasobów związa- nych z OIT – w oparciu o historyczne dane rzeczy- wiste			443 271 318 zł			73 471				
Liczba hospitalizacji, oso- bodni na OIT i zgonów – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			120 640 216 zł			74 058				
Liczba hospitalizacji i zgo- nów – w oparciu o mak- symalne (95% UCL) pro- gnozy IHME			732 341 047 zł			71 845				
Alternatywne oszacowa- nie ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refun- dacyjnej			806 791 813 zł			72 403				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej na poziomie populacji ogólnej			321 267 474 zł			73 939				
Wycena świadczeń w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych dedykowany dla COVID-19			547 229 482 zł			73 311				
Koszt osobodnia na OIT zgodnie z alternatywnym oszacowaniem AOTMiT			625 207 111 zł			73 311				
Użyteczność bazowa na poziomie populacji 65+			559 811 512 zł			65 817				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 1 (30%)			559 811 512 zł			73 311				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 2 (40%)			559 811 512 zł			73 311				

Wnioski z analizy scenariuszy w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka są analogiczne jak w analizie z RSS (por. Rozdział 11.3.2.1).

Maksymalna wartość ICUR wynosiła

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

11.3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 9.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych powtórzeń modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

11.3.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 57. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego (z RSS).

Kategoria	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Koszty- średnia	██████████	540 191 171 zł	██████████
Koszty- 95% CI	████████████████████	454 932 692 zł; 625 449 650 zł	████████████████████
QALY- średnia	██████	73 305	██████
QALY- 95% CI	██████████	72 821; 73 790	██████████
ICUR [zł/QALY]		██████████	

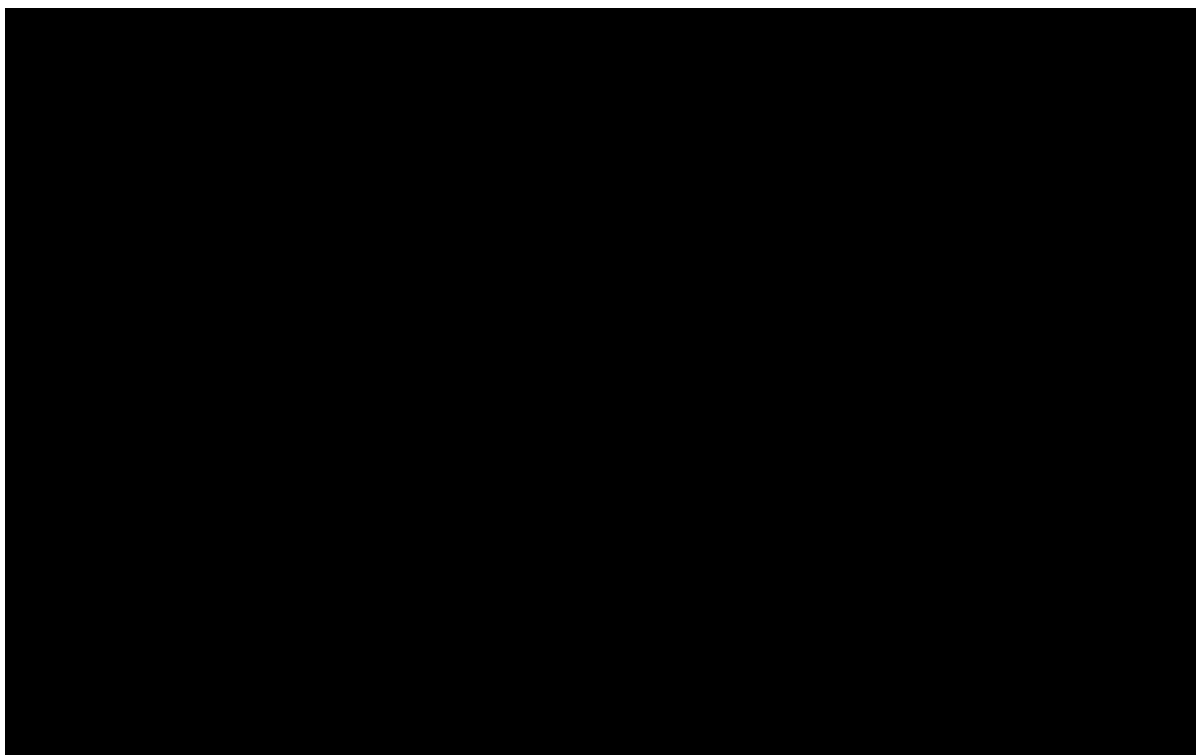
Średnia wartość wskaźnika ICUR wyznaczona w ramach analizy probabilistycznej wyniosła ██████████ (██████████).

Poniżej przedstawiono tzw. wykres rozrzutu (z ang. *scatterplot*), w ramach którego na płaszczyźnie inkrementalnych kosztów oraz inkrementalnych efektów zdrowotnych przedstawiono wyniki poszczególnych iteracji modelu.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 11. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (z RSS) – perspektywa płatnika publicznego.

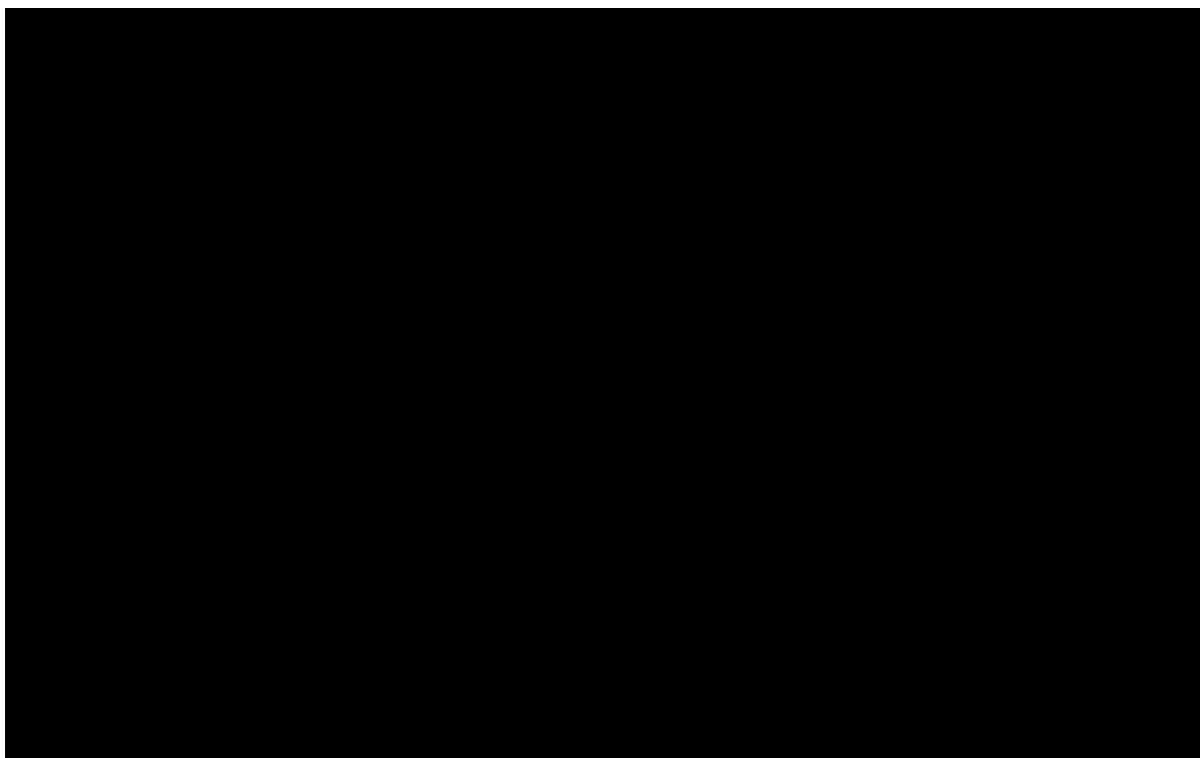


Na kolejnym wykresie przedstawiono krzywą akceptowalności efektywności kosztów (CEAC) strategii z zastosowaniem leku Paxlovid, w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY, z perspektywy płatnika publicznego (zob. Wykres 12).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 12. Krzywa akceptowalności Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (z RSS) – perspektywa płatnika publicznego.



Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (175 926 zł/QALY), strategia z zastosowaniem leku Paxlovid we wnioskowanym wskazaniu jest efektywna kosztowo względem SoC

W tabeli poniżej zestawiono wyniki PSA z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy, w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 58. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (z RSS).

Kategoria	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Koszty- średnia		559 824 474 zł	
Koszty- 95% CI		474 516 699 zł; 645 132 248 zł	
QALY- średnia		73 305	
QALY- 95% CI		72 822; 73 789	
ICUR [zł/QALY]			

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Średnia wartość wskaźnika ICUR wyznaczona w ramach analizy probabilistycznej wyniosła [REDACTED] ([REDACTED]).

Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (175 926 zł/QALY), strategia z zastosowaniem leku Paxlovid we wnioskowanym wskazaniu jest efektywna kosztowo względem SoC [REDACTED].

11.3.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 59. Wyniki inkrementalnej analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego (bez RSS).

Kategoria	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Koszty- średnia	[REDACTED]	540 191 171 zł	[REDACTED]
Koszty- 95% CI	[REDACTED]	454 932 692 zł; 625 449 650 zł	[REDACTED]
QALY- średnia	[REDACTED]	73 305	[REDACTED]
QALY- 95% CI	[REDACTED]	72 821; 73 790	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

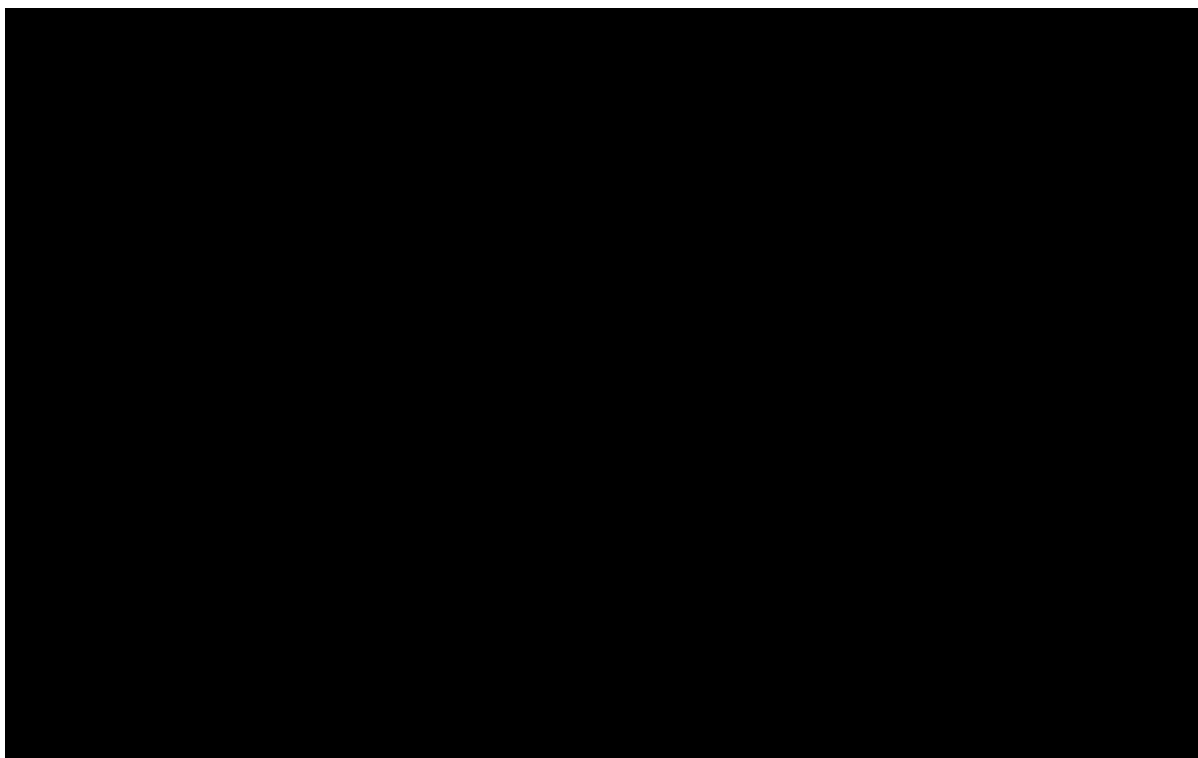
Średnia wartość wskaźnika ICUR wyznaczona w ramach analizy probabilistycznej wyniosła [REDACTED] ([REDACTED]).

Poniżej przedstawiono tzw. wykres rozrzutu (z ang. *scatterplot*), w ramach którego na płaszczyźnie inkrementalnych kosztów oraz inkrementalnych efektów zdrowotnych przedstawiono wyniki poszczególnych iteracji modelu.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 13. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (bez RSS) – perspektywa płatnika publicznego.

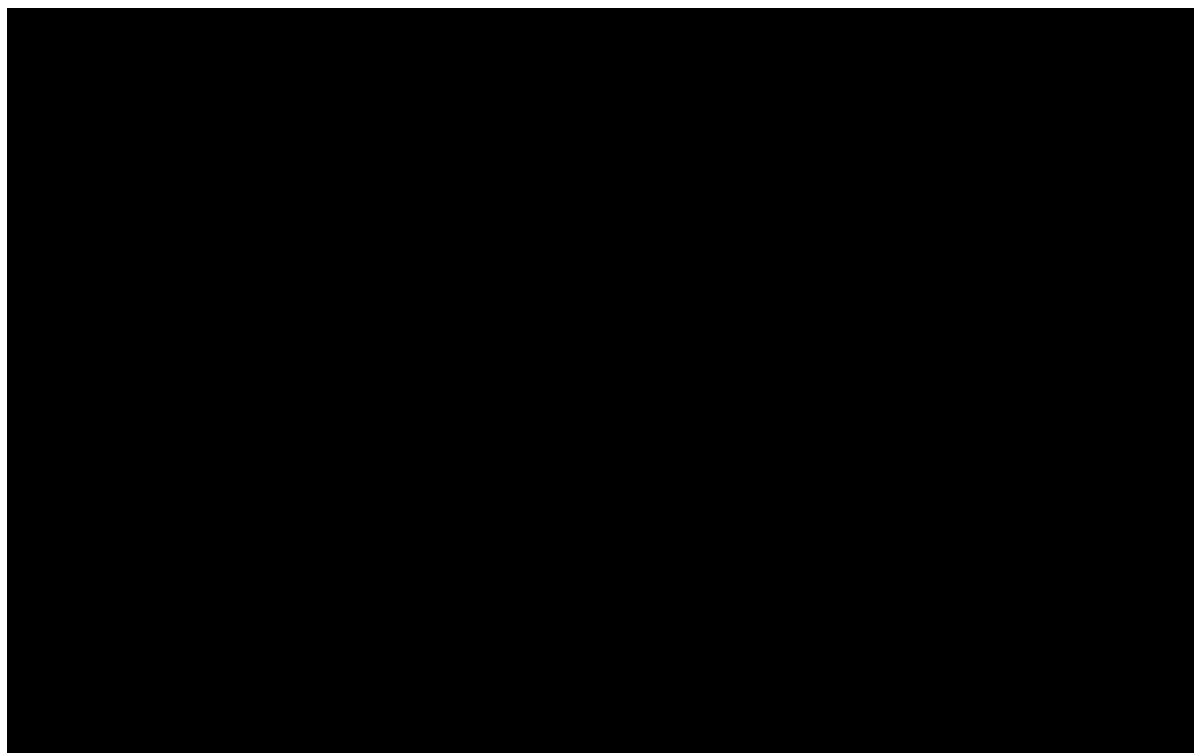


Na kolejnym wykresie przedstawiono krzywą akceptowalności efektywności kosztów (CEAC) strategii z zastosowaniem leku Paxlovid, w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY, z perspektywy płatnika publicznego (zob. Wykres 14).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 14. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (bez RSS) – perspektywa płatnika publicznego.



Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (175 926 zł/QALY), strategia z zastosowaniem leku Paxlovid we wnioskowanym wskazaniu jest efektywna kosztowo względem SoC

W tabeli poniżej zestawiono wyniki PSA z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 60. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (bez RSS).

Kategoria	Paxlovid	SoC	Różnica
Wyniki na poziomie populacyjnym			
Koszty- średnia		559 824 474 zł	
Koszty- 95% CI		474 516 699 zł; 645 132 248 zł	
QALY- średnia		73 305	
QALY- 95% CI		72 822; 73 789	
ICUR [zł/QALY]			

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Średnia wartość wskaźnika ICUR wyznaczona w ramach analizy probabilistycznej wyniosła [REDACTED] ([REDACTED]).

Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (175 926 zł/QALY), strategia z zastosowaniem leku Paxlovid we wnioskowanym wskazaniu jest efektywna kosztowo względem SoC [REDACTED].

11.3.4 Analiza wrażliwości (model dożywotni)

11.3.4.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W raporcie przedstawiono 15 wariantów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR; pełne wyniki analizy dla wszystkich uwzględnionych parametrów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego.

Tabela 61. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid z uwzględnieniem RSS, PPP (model dożywotni).

Wariant		Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Analiza podstawowa				4 359 711 185 zł			1 174 529			1	
Koszty lekowe Paxlovid	min			4 359 711 180 zł			1 174 529				
	max			4 359 711 180 zł			1 174 529				
Zmniejszenie liczby hospitalizacji (Paxlovid)	min			4 359 711 180 zł			1 174 529				
	max			4 359 711 180 zł			1 174 529				
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	min			4 399 246 913 zł			1 172 080				
	max			4 320 175 456 zł			1 176 978				
Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT	min			4 320 487 562 zł			1 174 638				
	max			4 398 934 799 zł			1 174 420				
Koszty hospitalizacji OIT bez wentylacji mechanicznej	min			4 328 580 626 zł			1 174 529				
	max			4 390 842 070 zł			1 174 529				
Średni czas pobytu na OIT bez wentylacji mechanicznej	min			4 328 580 475 zł			1 174 529				
	max			4 390 841 885 zł			1 174 529				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min			4 337 633 230 zł			1 175 634				
	max			4 381 789 139 zł			1 173 424				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min			4 339 992 284 zł			1 175 474				
	max			4 379 430 085 zł			1 173 584				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min			4 359 711 180 zł			1 174 529				
	max			4 359 711 180 zł			1 174 529				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min			4 359 711 180 zł			1 174 529				
	max			4 359 711 180 zł			1 174 529				
Odsetek wymagających wentylacji mechanicznej	min			4 359 711 180 zł			1 056 313				
	max			4 359 711 180 zł			1 292 745				
Odsetek wymagających wentylacji mechanicznej	min			4 351 618 267 zł			1 174 580				
	max			4 367 804 094 zł			1 174 478				
Koszty hospitalizacji OIT z wentylacją mechaniczną	min			4 351 610 557 zł			1 174 529				
	max			4 367 811 890 zł			1 174 529				
Średni czas pobytu na OIT z wentylacją mechaniczną	min			4 351 610 518 zł			1 174 529				
	max			4 367 811 843 zł			1 174 529				
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	min			4 353 599 277 zł			1 174 529				
	max			4 365 823 417 zł			1 174 529				

Tabela 62. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid, z uwzględnieniem RSS, PPP+P (model dożywności).

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Analiza podstawowa				5 822 762 510 zł			1 174 529				
Koszty lekowe Paxlovid	min			5 822 762 506 zł			1 174 529				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
	max			5 822 762 506 zł			1 174 529				
Zmniejszenie liczby hospitalizacji (Paxlovid)	min			5 822 762 506 zł			1 174 529				
	max			5 822 762 506 zł			1 174 529				
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	min			5 859 478 003 zł			1 172 080				
	max			5 786 047 017 zł			1 176 978				
Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT	min			5 783 541 815 zł			1 174 638				
	max			5 861 983 197 zł			1 174 420				
Koszty hospitalizacji OIT bez wentylacji mechanicznej	min			5 791 631 952 zł			1 174 529				
	max			5 853 893 395 zł			1 174 529				
Średni czas pobytu na OIT bez wentylacji mechanicznej	min			5 791 631 801 zł			1 174 529				
	max			5 853 893 211 zł			1 174 529				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min			5 802 035 399 zł			1 175 634				
	max			5 843 489 622 zł			1 173 424				
Odsetek hospitalizowanych w populacja refundacyjnej (niezaszczepionych)	min			5 804 214 361 zł			1 175 474				
	max			5 841 310 660 zł			1 173 584				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min			5 822 762 506 zł			1 056 313				
	max			5 822 762 506 zł			1 292 745				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji	min			5 822 762 506 zł			1 174 529				
	max			5 822 762 506 zł			1 174 529				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
refundacyjnej (zaszcze-pionych)											
Odsetek wymagających wentylacji mechanicznej	min			5 822 762 506 zł			1 174 529				
	max			5 822 762 506 zł			1 174 529				
Koszty hospitalizacji OIT z wentylacją mechaniczną	min			5 814 672 521 zł			1 174 580				
	max			5 830 852 492 zł			1 174 478				
Średni czas pobytu na OIT z wentylacją mechaniczną	min			5 814 661 883 zł			1 174 529				
	max			5 830 863 216 zł			1 174 529				
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	min			5 814 661 844 zł			1 174 529				
	max			5 830 863 168 zł			1 174 529				
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	min			5 816 650 603 zł			1 174 529				
	max			5 828 874 743 zł			1 174 529				

Tabela 63. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid bez uwzględnienia RSS, PPP (model dożywotni).

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Analiza podstawowa											
Koszty lekowe Paxlovid	min			4 359 711 180 zł			1 174 529				
	max			4 359 711 180 zł			1 174 529				
Zmniejszenie liczby hospitalizacji (Paxlovid)	min			4 359 711 180 zł			1 174 529				
	max			4 359 711 180 zł			1 174 529				
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	min			4 399 246 913 zł			1 172 080				
	max			4 320 175 456 zł			1 176 978				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT	min			4 320 487 562 zł			1 174 638				
	max			4 398 934 799 zł			1 174 420				
Koszty hospitalizacji OIT bez wentylacji mechanicznej	min			4 328 580 626 zł			1 174 529				
	max			4 390 842 070 zł			1 174 529				
Średni czas pobytu na OIT bez wentylacji mechanicznej	min			4 328 580 475 zł			1 174 529				
	max			4 390 841 885 zł			1 174 529				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min			4 337 633 230 zł			1 175 634				
	max			4 381 789 139 zł			1 173 424				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min			4 339 992 284 zł			1 175 474				
	max			4 379 430 085 zł			1 173 584				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min			4 359 711 180 zł			1 174 529				
	max			4 359 711 180 zł			1 174 529				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min			4 359 711 180 zł			1 174 529				
	max			4 359 711 180 zł			1 174 529				
Odsetek wymagających wentylacji mechanicznej	min			4 359 711 180 zł			1 056 313				
	max			4 359 711 180 zł			1 292 745				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Koszty hospitalizacji OIT z wentylacją mechaniczną	min			4 351 618 267 zł			1 174 580				
	max			4 367 804 094 zł			1 174 478				
Średni czas pobytu na OIT z wentylacją mechaniczną	min			4 351 610 557 zł			1 174 529				
	max			4 367 811 890 zł			1 174 529				
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	min			4 351 610 518 zł			1 174 529				
	max			4 367 811 843 zł			1 174 529				
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	min			4 353 599 277 zł			1 174 529				
	max			4 365 823 417 zł			1 174 529				

Tabela 64. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid, bez uwzględnienia RSS, PPP+P (model dożywni).

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Analiza podstawowa				5 822 762 510 zł			1 174 529				
Koszty lekowe Paxlovid	min			5 822 762 506 zł			1 174 529				
	max			5 822 762 506 zł			1 174 529				
Zmniejszenie liczby hospitalizacji (Paxlovid)	min			5 822 762 506 zł			1 174 529				
	max			5 822 762 506 zł			1 174 529				
Wyszczepialność – populacja refundacyjna	min			5 859 478 003 zł			1 172 080				
	max			5 786 047 017 zł			1 176 978				
Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT	min			5 783 541 815 zł			1 174 638				
	max			5 861 983 197 zł			1 174 420				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Koszty hospitalizacji OIT bez wentylacji mechanicznej	min			5 791 631 952 zł			1 174 529				
	max			5 853 893 395 zł			1 174 529				
Średni czas pobytu na OIT bez wentylacji mechanicznej	min			5 791 631 801 zł			1 174 529				
	max			5 853 893 211 zł			1 174 529				
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min			5 802 035 399 zł			1 175 634				
	max			5 843 489 622 zł			1 173 424				
Odsetek hospitalizowanych w populacja refundacyjnej (niezaszczepionych)	min			5 804 214 361 zł			1 175 474				
	max			5 841 310 660 zł			1 173 584				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	min			5 822 762 506 zł			1 056 313				
	max			5 822 762 506 zł			1 292 745				
Odsetek przyjmujących Paxlovid w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	min			5 822 762 506 zł			1 174 529				
	max			5 822 762 506 zł			1 174 529				
Odsetek wymagających wentylacji mechanicznej	min			5 822 762 506 zł			1 174 529				
	max			5 822 762 506 zł			1 174 529				
Koszty hospitalizacji OIT z wentylacją mechaniczną	min			5 814 672 521 zł			1 174 580				
	max			5 830 852 492 zł			1 174 478				
	min			5 814 661 883 zł			1 174 529				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wariant		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Średni czas pobytu na OIT z wentylacją mechaniczną	max			5 830 863 216 zł			1 174 529				
	min			5 814 661 844 zł			1 174 529				
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	max			5 830 863 168 zł			1 174 529				
	min			5 816 650 603 zł			1 174 529				
Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym	max			5 828 874 743 zł			1 174 529				
	min										

Wyniki analizy w horyzoncie dożywotnim są bardziej stabilne w porównaniu z analizą krótkookresową (por. Rozdział 11.3.1). Maksymalna zmiana współczynnika ICUR nie przekroczyła 50% w żadnym wariantcie analizy, [REDACTED].

11.3.4.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Warianty analizy scenariuszowej omówiono w Rozdziale 9.2.2.

Tabela 65. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP (model dożywotni).

Scenariusz		Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Analiza podstawowa				4 359 711 185 zł			1 174 529				
Sytuacja epidemiczna / przebieg kliniczny COVID-19 z okresu przed dominacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022)				14 694 876 714 zł			4 163 738				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o				4 010 355 860 zł			1 174 529				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
minimalne (95% LCL) prognozy IHME										
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o badanie ankietowe			4 016 233 279 zł			1 175 462				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o historyczne dane rzeczywiste			4 243 183 836 zł			1 174 728				
Liczba hospitalizacji, osobodni na OIT i zgonów – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			3 940 688 991 zł			1 181 290				
Liczba hospitalizacji i zgonów – w oparciu o maksymalne (95% UCL) prognozy IHME			4 492 692 064 zł			1 161 267				
Alternatywne oszacowanie ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej			4 532 855 847 zł			1 152 218				
Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej na poziomie populacji ogólnej			4 166 100 376 zł			1 188 221				
Wycena świadczeń w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych dedykowany dla COVID-19			4 347 129 155 zł			1 174 529				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Koszt osobodnia na OIT zgodnie z alternatywnym oszacowaniem AOTMiT			4 425 106 784 zł			1 174 529				
Użyteczność bazowa na poziomie populacji 65+			4 359 711 185 zł			1 064 780				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 1 (30%)			4 359 711 185 zł			1 174 529				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 2 (40%)			4 359 711 185 zł			1 174 529				

Tabela 66. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP+P (model dożywni).

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Podstawowy			5 822 762 510 zł			1 174 529				
Sytuacja epidemiczna / przebieg kliniczny COVID-19 z okresu przed dominacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022)			19 593 297 982 zł			4 163 738				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			5 473 407 186 zł			1 174 529				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o badanie ankietowe			5 479 307 324 zł			1 175 462				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o			5 706 240 015 zł			1 174 728				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
historyczne dane rzeczywiste										
Liczba hospitalizacji, osobodni na OIT i zgonów – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			5 411 353 131 zł			1 181 290				
Liczba hospitalizacji i zgonów – w oparciu o maksymalne (95% UCL) prognozy IHME			5 940 800 958 zł			1 161 267				
Alternatywne oszacowanie ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej			5 968 010 295 zł			1 152 218				
Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej na poziomie populacji ogólnej			5 646 128 554 zł			1 188 221				
Wycena świadczeń w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych dedykowany dla COVID-19			5 810 180 481 zł			1 174 529				
Koszt osobodnia na OIT zgodnie z alternatywnym oszacowaniem AOTMiT			5 888 158 110 zł			1 174 529				
Użyteczność bazowa na poziomie populacji 65+			5 822 762 510 zł			1 064 780				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 1 (30%)			5 822 762 510 zł			1 174 529				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 2 (40%)			5 822 762 510 zł			1 174 529				

Tabela 67. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP (model dożywni).

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Podstawowy			4 359 711 185 zł			1 174 529				
Sytuacja epidemiczna / przebieg kliniczny COVID-19 z okresu przed dominacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022)			14 694 876 714 zł			4 163 738				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			4 010 355 860 zł			1 174 529				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o badanie ankietowe			4 016 233 279 zł			1 175 462				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o historyczne dane rzeczywiste			4 243 183 836 zł			1 174 728				
Liczba hospitalizacji, osobodni na OIT i zgonów – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			3 940 688 991 zł			1 181 290				
Liczba hospitalizacji i zgonów – w oparciu o			4 492 692 064 zł			1 161 267				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
maksymalne (95% UCL) prognozy IHME										
Alternatywne oszacowanie ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej			4 532 855 847 zł			1 152 218				
Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej na poziomie populacji ogólnej			4 166 100 376 zł			1 188 221				
Wycena świadczeń w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych dedykowany dla COVID-19			4 347 129 155 zł			1 174 529				
Koszt osobodnia na OIT zgodnie z alternatywnym oszacowaniem AOTMiT			4 425 106 784 zł			1 174 529				
Użyteczność bazowa na poziomie populacji 65+			4 359 711 185 zł			1 064 780				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 1 (30%)			4 359 711 185 zł			1 174 529				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 2 (40%)			4 359 711 185 zł			1 174 529				

Tabela 68. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP+P (model dożywności).

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Podstawowy			5 822 762 510 zł			1 174 529				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Sytuacja epidemiczna / przebieg kliniczny COVID-19 z okresu przed dominacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022)			19 593 297 982 zł			4 163 738				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			5 473 407 186 zł			1 174 529				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o badanie ankietowe			5 479 307 324 zł			1 175 462				
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o historyczne dane rzeczywiste			5 706 240 015 zł			1 174 728				
Liczba hospitalizacji, osobodni na OIT i zgonów – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			5 411 353 131 zł			1 181 290				
Liczba hospitalizacji i zgonów – w oparciu o maksymalne (95% UCL) prognozy IHME			5 940 800 958 zł			1 161 267				
Alternatywne oszacowanie ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej			5 968 010 295 zł			1 152 218				
Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji			5 646 128 554 zł			1 188 221				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
refundacyjnej na poziomie populacji ogólnej										
Wycena świadczeń w oparciu o Katalog produktów rozliczeniowych dedykowany dla COVID-19			5 810 180 481 zł			1 174 529				
Koszt osobodnia na OIT zgodnie z alternatywnym oszacowaniem AOTMiT			5 888 158 110 zł			1 174 529				
Użyteczność bazowa na poziomie populacji 65+			5 822 762 510 zł			1 064 780				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 1 (30%)			5 822 762 510 zł			1 174 529				
Udział produktu Paxlovid jak w Roku 2 (40%)			5 822 762 510 zł			1 174 529				

Wyniki analizy w horyzoncie dożywotnym są bardziej stabilne w porównaniu z analizą krótkookresową (por. Rozdział 11.3.2). W najbardziej konserwatywnych scenariuszach, maksymalna wartość ICUR [zł/QALY] [redacted]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

12 Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir), w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19) i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, w warunkach polskich.

Skonstruowany model ekonomiczny ma strukturę modelu statycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego. Zgodnie z rekomendacją grupy roboczej ISPOR-SMDM Task Force dotyczącą dobrej praktyki modelowania przebiegu chorób zakaźnych (*Pitman 2012*), zaawansowane dynamiczne modele przenoszenia chorób zakaźnych powinny być stosowane w przypadkach, gdy oceniana interwencja wpływa na ekologię określonego patogenu lub gdy interwencja wpływa na przenoszenie choroby w populacji docelowej. Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego *EPIC-HR*, [REDACTED] w związku z czym zastosowanie leczenia przeciwwirusowego może w teorii wpływać na redukcję przenoszenia choroby. Z drugiej strony, ze względu na niewielką liczebność populacji refundacyjnej (w analizie podstawowej założono objęcie leczeniem przeciwwirusowym [REDACTED]), uzyskanie istotnego efektu populacyjnego w wyniku zmniejszania liczby dni zakaźnych wydaje się mało prawdopodobne. Na tej podstawie uznano, że zastosowanie modelu statycznego w ocenie skuteczności leczenia przeciwwirusowego jest wystarczające i zgodne z zasadami dobrej praktyki w modelowaniu chorób zakaźnych (*Pitman 2012*). Ponadto, [REDACTED]. Niemniej jednak, wyniki oparte na modelu statycznym można traktować jako oszacowania konserwatywne.

W analizie podstawowej wykazano, że strategia z zastosowaniem produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) w leczeniu COVID-19 u części pacjentów spełniających proponowane kryteria refundacyjne [REDACTED]). Ze względu na niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19 w kolejnych falach,

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

[REDAKTOWANE]. Największa niepewność wyników analizy była związana z parametrami zużycia zasobów na oddziale intensywnej terapii (OIT) – liczbą zajętych łóżek i kosztem osobodnia na OIT. Po zniesieniu obostrzeń (od kwietnia 2022 r.), dane dotyczące liczby pacjentów przebywających na OIT nie są publikowane, a prognozy liczby zajętych łóżek w modelu przebiegu COVID-19 wykorzystanym w niniejszej analizie (model IHME) były wysoce niepewne (szerokie przedziały ufności). Dostępne polskie dane historyczne dotyczące częstości pobytu na OIT w trakcie wcześniejszych fal epidemii nie odnoszą się do grup wysokiego ryzyka odpowiadających wnioskowanym kryteriom refundacyjnym produktu Paxlovid, co ogranicza ich wykorzystanie w odniesieniu do populacji docelowej analizy. Jako że dane przedstawione przez ekspertów oraz dane historyczne z rzeczywistej praktyki wskazują na znacząco niższe zużycie na OIT od prognozowanego w modelu IHME, w ramach analizy wrażliwości przetestowano kilka konserwatywnych scenariuszy liczby zajętych łóżek na OIT, przy których współczynnik ICUR [REDAKTOWANE]

W celu walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny publikowanych analiz ekonomicznych oraz zagranicznych analiz HTA dotyczących zastosowania leku Paxlovid (zob. Załącznik 15.2). W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 pełne publikacje (*Jo 2022, Savinkina 2022, Wai 2022*), spełniające zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. We wszystkich modelach uwzględniono horyzont krótkookresowy (30 dni-1 rok), a ocenianą interwencję stanowiły różne strategie leczenia z zastosowaniem produktu (np. leczenie wszystkich pacjentów lub wyłącznie grupy wysokiego ryzyka, leczenie pacjentów ambulatoryjnych lub hospitalizowanych, leczenie osób starszych lub z chorobami współistniejącymi). Główne ograniczenia odnalezionych analiz, utrudniające porównanie ich wyników z niniejszym modelem, stanowiły: różnice w definicji populacji leczonej produktem Paxlovid, brak oceny kosztów-użyteczności (wartości ICER w odnalezionych badaniach odnosiły się do unikniętych hospitalizacji i/lub zgonów) oraz brak wskazania progów opłacalności dla wartości ICER. Poszczególne analizy odzwierciedlały również inną sytuację epidemiczną od uwzględnionej w niniejszym modelu. W związku z powyższym, porównanie wyników odnalezionych analiz z niniejszym modelem nie jest możliwe. Szczegółowe omówienie badań przedstawiono w Załączniku 15.2.

W ramach przeglądu zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu Paxlovid w leczeniu chorych na COVID-19, odnaleziono analizę kosztów-użyteczności przygotowaną przez NICE, opartą na dożywotnim modelu adaptowanym z publikowanej analizy ekonomicznej *Rafia 2022*. Podstawowa wartość ICUR dla nirmatrelwiru/rytonawiru w porównaniu do SoC w podgrupie chorych leczonych ambulatoryjnie, u których występuje wysokie ryzyko hospitalizacji z powodu progresji do ciężkiej postaci

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

COVID-19, wyniósł 4 439 £/QALY. Wynik ten nie przekracza przyjętego progu opłacalności (20 000 £/QALY) [REDACTED]

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 13.

13 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w punktach poniżej:

- Przebieg epidemii COVID-19 oparto o publikowany model prognostyczny IHME (którego wyniki cyklicznie raportuje AOTMiT w ramach współpracy międzynarodowej), który – jak każdy model epidemiologiczny – bazuje na licznych założeniach, zwłaszcza w sytuacji braku dostępu do publicznych danych dotyczących obciążenia oddziałów szpitalnych i OIT w Polsce; ograniczenia zewnętrznego modelu prognostycznego mogą przekładać się na wiarygodność wyników niniejszej analizy;
- Wskaźniki zachorowalności, hospitalizacji i zgonów z powodu COVID-19 w modelu oparto na prognozach przebiegu epidemii COVID-19 w scenariuszu obecnym, tj. po zniesieniu większości obostrzeń (z dominacją wariantu Omikron), z niewielką liczbą wykonywanych testów, zakażeń, hospitalizacji i zgonów (przy zmniejszonej śmiertelności względem poprzednich fal); w przypadku, gdy sytuacja epidemiczna w kraju ulegnie znaczącym zmianom, koszty i wyniki zdrowotne w rozważanej populacji mogą odbiegać od wyników analizy podstawowej kosztów-użyteczności; należy jednak zaznaczyć, [REDACTED]
- Dane dotyczące przebiegu klinicznego COVID-19 w populacji docelowej, tj. spełniającej wnioskowane wskazania refundacyjne dla produktu Paxlovid, nie są dostępne, w związku z czym wskaźniki hospitalizacji i zgonów w tej grupie chorych wyznaczono na podstawie dostępnych danych dla grupy wiekowej ≥ 65 r.ż. Założenie to, choć związane z niepewnością, wydaje się konserwatywne biorąc pod uwagę, że zdecydowana większość chorych z populacji docelowej mieści się w grupie wiekowej 65+ i dodatkowo jest obciążona wieloma czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w związku z czym ryzyko hospitalizacji i zgonu w tej grupie chorych może być wyższe niż w populacji 65+ ogółem;
- Wykorzystane w analizie podstawowej prognozy IHME dotyczące liczby zajętych łóżek na OIT są znacząco wyższe niż wynika to z historycznych danych polskich z poprzednich fal, jak również

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

[REDACTED]

- Dane dotyczące skuteczności produktu Paxlovid pochodzą z badania rejestracyjnego *EPIC-HR* przeprowadzonego w populacji wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, przy czym kryteria wysokiego ryzyka w badaniu były mniej restrykcyjne niż wnioskowane kryteria refundacyjne (zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym wymagana jest obecność co najmniej trzech czynników ryzyka lub immunosupresji lub aktywnego nowotworu, podczas gdy w badaniu EPIC-HR wystarczająca była obecność jednego czynnika ryzyka, szerszy był również zakres potencjalnych czynników kwalifikujących do włączenia do badania).

14 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, [REDACTED].

Ze względu na niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19 w kolejnych falach, [REDACTED]

[REDACTED]

15 Załączniki

15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

15.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

15.2.1 Metodyka

15.2.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

15.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 69. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na COVID-19	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień	Niezgodna z kryteriami włączenia

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim	

15.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

15.2.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji, pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 13 lutego 2023 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji PubMed oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Paxlovid w leczeniu choroby na COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 – *Pubmed*.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 081 396
#2	Paxlovid	270
#3	(PF-07321332 OR nirmatrelvir) AND ritonavir	348
#4	COVID-19 OR coronavirus OR SARS-CoV2	353 052
#5	#1 AND (#2 OR #3) AND #4	24

Tabela 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Paxlovid w leczeniu choroby na COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 – *Cochrane Library*.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	98 982

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
#2	Paxlovid	15
#3	(PF-07321332 OR nirmatrelvir) AND ritonavir	36
#4	COVID-19 OR coronavirus	14 948
#5	#1 AND (#2 OR #3) AND #4	4

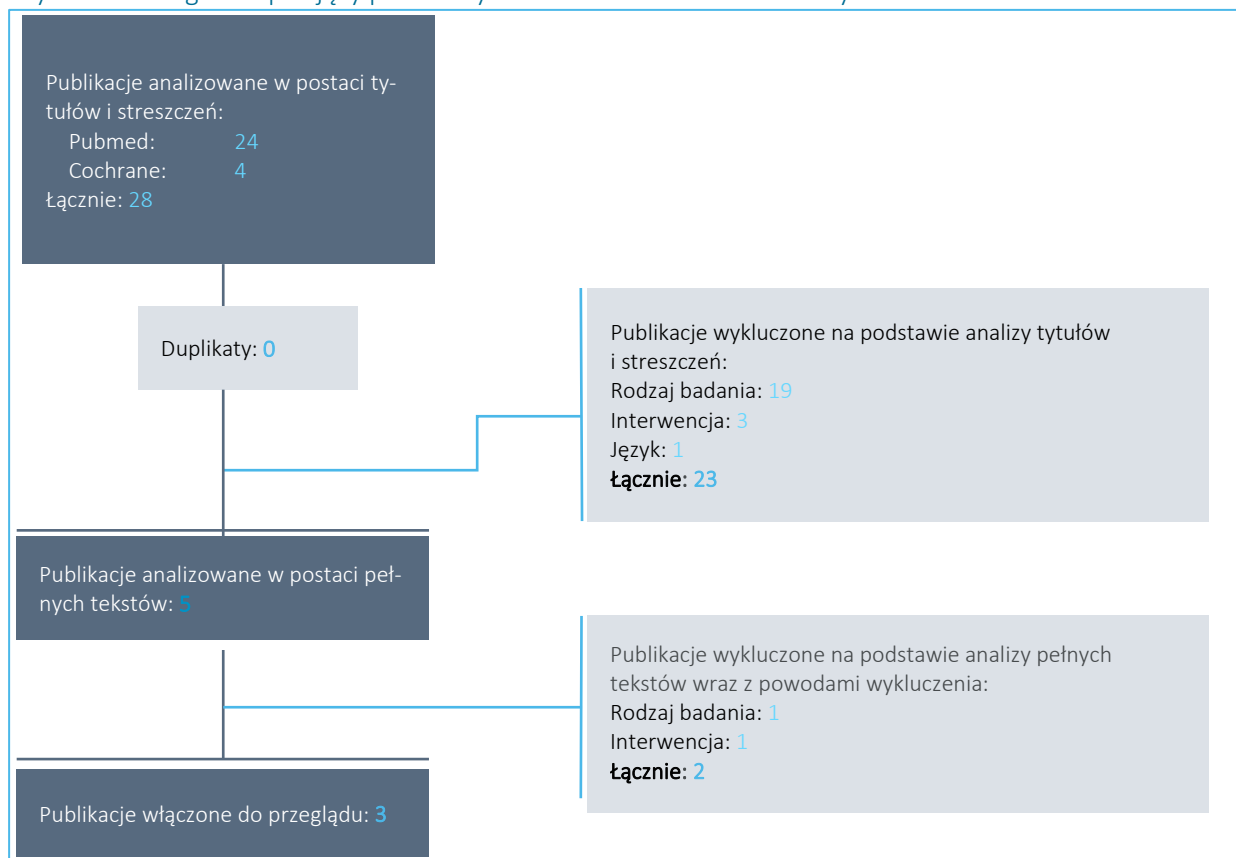
W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie 28 trafień, które zostały poddane analizie na dalszych etapach przeglądu.

15.2.4 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 28 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 15. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Paxlovid.



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 pełne publikacje (*Jo 2022, Savinkina 2022, Wai 2022*), spełniające zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania leczenia nirmatrelwirem i rytonawirem chorych na COVID-19.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 72. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik																				
Jo 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Korea Południowa ▪ Populacja: chorzy na COVID-19, którzy zgłosili objawy choroby w ciągu 5 dni od rozpoznania; wyszczególnione grupy¹: wszyscy dorośli chorzy ≥ 20 lat (n = 2 454 096), chorzy starsi ≥ 60 lat (n = 83 314) oraz dorośli pacjenci z innymi chorobami istniejącymi² (n = 736 218) ▪ Sposób modelowania: epidemiologiczny model przedziałowy ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ ▪ Horyzont: 12 miesięcy ▪ Dyskontowanie: b.d. ▪ Użyteczności: b.d. ▪ Źródło danych klinicznych: dane ze szpitali w Korei Południowej ▪ Próg opłacalności: b.d. 	Nirmatrelwir/rytonawir + SoC vs PBO + SoC ¹	<p><u>ICER: koszt / zapobiegnięcie ciężkiemu przypadkowi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli chorzy (≥ 20 lat): 8 878 mln \$ ▪ chorzy starsi (≥ 60 lat): 1 454 mln \$ ▪ pacjenci z chorobami współistniejącymi: 8 964 mln \$ <p><u>ICER: koszt / zapobiegnięcie przyjęcia do szpitala/oddziału intensywnej terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli chorzy (≥ 20 lat): 10 898 mln \$ ▪ chorzy starsi (≥ 60 lat): 8 006 mln \$ ▪ pacjenci z chorobami współistniejącymi: 12 293 mln \$ <p><u>Koszty inkrementalne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli chorzy (≥ 20 lat): 1 673 mln \$ ▪ chorzy starsi (≥ 60 lat): 59 mln \$ ▪ pacjenci z chorobami współistniejącymi: 507 mln \$ 																				
Savinkina 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Stany Zjednoczone ▪ Populacja: chorzy na COVID-19, którzy niedawno uzyskali dodatni wynik testu na COVID-19 (w ramach czasowych kwalifikujących do przepisania nirmatrelwiru/rytonawiru, tj. w ciągu 5 dni od dodatniego wyniku testu lub wystąpienia objawów), w tym pacjenci, u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (<i>high risk</i>) oraz chorzy, u których nie występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (<i>low risk</i>) ▪ Sposób modelowania: DTM ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ ▪ Horyzont: 30 dni ▪ Dyskontowanie: brak 	<p>Nirmatrelwir/rytonawir</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>strategia 0:</u> brak leczenia nirmatrelwirem/rytonawirem ▪ <u>strategia 1:</u> leczenie niezaszczepionych chorych <i>high-risk</i> ▪ <u>strategia 2:</u> leczenie wszystkich chorych <i>high-risk</i> (bez względu na szczepienie) ▪ <u>strategia 3:</u> leczenie wszystkich chorych <i>high-risk</i> oraz niezaszczepionych <i>low risk</i> 	<p><u>ICER: koszt uniknięcia hospitalizacji:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Skuteczność leczenia[^]</th> <th>Strategia 1</th> <th>Strategia 2</th> <th>Strategia 3</th> <th>Strategia 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>89% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i>; 70% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>EPIC-HR</i>)</td> <td>Dominujący</td> <td>27 800 \$</td> <td>72 500 \$</td> <td>349 400 \$</td> </tr> <tr> <td>67% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i>; 54% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Wong 2022³, Arbel 2022⁴</i>)</td> <td>Dominujący</td> <td>43 700 \$</td> <td>103 100 \$</td> <td>470 900 \$</td> </tr> <tr> <td>45% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i>; 36% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Dryden-Peterson 2022⁵</i>)</td> <td>Dominujący</td> <td>75 100 \$</td> <td>163 500 \$</td> <td>711 200 \$</td> </tr> </tbody> </table>	Skuteczność leczenia [^]	Strategia 1	Strategia 2	Strategia 3	Strategia 4	89% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 70% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>EPIC-HR</i>)	Dominujący	27 800 \$	72 500 \$	349 400 \$	67% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 54% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Wong 2022³, Arbel 2022⁴</i>)	Dominujący	43 700 \$	103 100 \$	470 900 \$	45% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 36% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Dryden-Peterson 2022⁵</i>)	Dominujący	75 100 \$	163 500 \$	711 200 \$
Skuteczność leczenia [^]	Strategia 1	Strategia 2	Strategia 3	Strategia 4																			
89% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 70% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>EPIC-HR</i>)	Dominujący	27 800 \$	72 500 \$	349 400 \$																			
67% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 54% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Wong 2022³, Arbel 2022⁴</i>)	Dominujący	43 700 \$	103 100 \$	470 900 \$																			
45% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 36% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Dryden-Peterson 2022⁵</i>)	Dominujący	75 100 \$	163 500 \$	711 200 \$																			

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik																									
	<ul style="list-style-type: none"> Użyteczności:- Źródło danych klinicznych: <i>EPIC-HR, Wong 2022³, Arbel 2022⁴, Dryden-Peterson 2022⁵, Yip 2022⁶</i> Próg opłacalności: 10 000 \$ - 5 000 000 \$/uniknięcie zgonu 	<ul style="list-style-type: none"> strategia 4: wszyscy chorzy na COVID-19 	<p>21% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i>; 17% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Yip 2022⁶</i>)</p> <p>22 300 \$ 184 300 \$ 373 800 \$ 1 547 400 \$</p> <p>^ skuteczność terapii nirmatrelwirem i rytonawirem, definiowana jako zapobiegnięcie hospitalizacji chorego; autorzy przyjęli podane wyżej odsetki skuteczności w oparciu o dane kliniczne z badań <i>EPIC-HR, Wong 2022³, Arbel 2022⁴, Dryden-Peterson 2022⁵, Yip 2022⁶</i>.</p> <p><u>ICER: koszt uniknięcia zgonu:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Skuteczność leczenia[^]</th> <th>Strategia 1</th> <th>Strategia 2</th> <th>Strategia 3</th> <th>Strategia 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>89% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i>; 70% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>EPIC-HR</i>)</td> <td>Dominujący</td> <td>397 200 \$</td> <td>1 036 000 \$</td> <td>4 991 800 \$</td> </tr> <tr> <td>67% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i>; 54% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Wong 2022³, Arbel 2022⁴</i>)</td> <td>Dominujący</td> <td>624 000 \$</td> <td>1 472 400 \$</td> <td>6 727 200 \$</td> </tr> <tr> <td>45% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i>; 36% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Dryden-Peterson 2022⁵</i>)</td> <td>Dominujący</td> <td>1 072 400 \$</td> <td>2 335 700 \$</td> <td>10 159 500 \$</td> </tr> <tr> <td>21% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i>; 17% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Yip 2022⁶</i>)</td> <td>319 100 \$</td> <td>2 633 200 \$</td> <td>5 340 200 \$</td> <td>22 105 500 \$</td> </tr> </tbody> </table> <p>^ skuteczność terapii nirmatrelwirem i rytonawirem, definiowana jako zapobiegnięcie hospitalizacji chorego; autorzy przyjęli podane wyżej odsetki skuteczności w oparciu o dane kliniczne z badań <i>EPIC-HR, Wong 2022³, Arbel 2022⁴, Dryden-Peterson 2022⁵, Yip 2022⁶</i>.</p>	Skuteczność leczenia [^]	Strategia 1	Strategia 2	Strategia 3	Strategia 4	89% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 70% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>EPIC-HR</i>)	Dominujący	397 200 \$	1 036 000 \$	4 991 800 \$	67% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 54% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Wong 2022³, Arbel 2022⁴</i>)	Dominujący	624 000 \$	1 472 400 \$	6 727 200 \$	45% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 36% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Dryden-Peterson 2022⁵</i>)	Dominujący	1 072 400 \$	2 335 700 \$	10 159 500 \$	21% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 17% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Yip 2022⁶</i>)	319 100 \$	2 633 200 \$	5 340 200 \$	22 105 500 \$
Skuteczność leczenia [^]	Strategia 1	Strategia 2	Strategia 3	Strategia 4																								
89% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 70% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>EPIC-HR</i>)	Dominujący	397 200 \$	1 036 000 \$	4 991 800 \$																								
67% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 54% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Wong 2022³, Arbel 2022⁴</i>)	Dominujący	624 000 \$	1 472 400 \$	6 727 200 \$																								
45% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 36% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Dryden-Peterson 2022⁵</i>)	Dominujący	1 072 400 \$	2 335 700 \$	10 159 500 \$																								
21% w populacji niezaszczepionych <i>high-risk</i> ; 17% w populacji <i>low-risk</i> i/lub zaszczepionych (<i>Yip 2022⁶</i>)	319 100 \$	2 633 200 \$	5 340 200 \$	22 105 500 \$																								
<i>Wai 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> Kraj: Hongkong, Chiny Populacja: chorzy na COVID-19¹, z wyszczególnieniem pacjentów leczonych ambulatoryjnie (n = 4 442) i hospitalizowanych (n = 282) Sposób modelowania: VSL Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ 	Nirmatrelwir/rytonawir + SoC vs PBO + SoC ¹	<p><u>ICER: koszt uniknięcia zgonu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczeni ambulatoryjnie: 333 105,27 \$ hospitalizowani:-5 502,53 \$ <p><u>Koszty inkrementalne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczeni ambulatoryjnie: 917,17 \$ hospitalizowani:-1 265,58 \$ 																									

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Horyzont: b.d ▪ Dyskontowanie: b.d. ▪ Użyteczności: b.d. ▪ Źródło danych klinicznych: System Analizy i Raportowania Danych Klinicznych, dane ze szpitali w Hongkongu ▪ Próg opłacalności: b.d. 		
<p>1 w publikacji odnaleziono wyniki CEA nirmatrelwiru/rytonawiru dodanego do standardowego leczenia w porównaniu do placebo + SoC oraz molnupirawiru dodanego do SoC porównywanego z PBO + SoC; na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla ocenianej interwencji i komparatora (nirmatrelwir/rytonawir + SoC vs PBO + SoC);</p> <p>2 autorzy nie wyszczególnili, jakie choroby raportowano u pacjentów (podgrupa określona ang. <i>adult patients with underlying diseases</i>);</p> <p>3 Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. <i>Lancet Infect Dis</i> 2022; 22:1681–93. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00507-2;</p> <p>4 Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir use and severe COVID-19 outcomes during the Omicron surge. <i>N Engl J Med</i> 2022; 387:790–8;</p> <p>5 Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 in a large U.S. Health System: a population-based cohort study. <i>Ann Intern Med</i> 2022. doi: 10.7326/M22-2141;</p> <p>6 Yip CFAL, Grace CY, Lai M, et al. Impact of the use of oral antiviral agents on the risk of hospitalization in community COVID-19 patients. <i>Clin Infect Dis</i> 2022: ciac687. doi: 10.1093/cid/ciac687;</p> <p>DTM – model drzewa decyzyjnego (z ang. <i>decision tree model</i>); VSL – wartość statystycznego życia (z ang. <i>value of statistic life</i>).</p>			

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Celem analizy ekonomicznej *Jo 2022* była ocena kosztowej efektywności zastosowania nirmatrelwiru i rytonawiru w połączeniu ze standardową terapią, w leczeniu chorych na COVID-19. W publikacji odnaleziono wyniki dla nirmatrelwiru/rytonawiru dodanego do standardowego leczenia w porównaniu do placebo + SoC oraz molnupirawiru dodanego do SoC porównywanego z PBO + SoC; na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla ocenianej interwencji i komparatora. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Korei Południowej.

Autorzy zaadaptowali deterministyczny model przedziałowy w celu oszacowania dynamiki dalszego rozwoju epidemii wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2. W ramach populacji chorych na COVID-19 wyszczególniono następujące grupy: wszyscy dorośli chorzy (≥ 20 lat), chorzy starsi (≥ 60 lat) oraz dorośli pacjenci z innymi chorobami istniejącymi (nie odnaleziono informacji dot. konkretnych jednostek chorobowych). W analizie przyjęto, że skuteczność terapii nirmatrelwirem i rytonawirem, definiowana jako zapobiegnięcie hospitalizacji chorego, wynosiła 87% (założenie autorów w oparciu o wyniki analizy *Mahase 2021*). Dodatkowo przyjęto, że leczenie skróci czas hospitalizacji lub intensywnej terapii średnio o 4 dni (ze średniej długości 13 dni do 9 dni), co pozwoli na hospitalizację większej liczby pacjentów w tym samym okresie czasu (porównując ze stosowaniem samego SoC; w oparciu o wyniki analizy *Jo 2022*).

Model ekonomiczny analizy *Jo 2022* obejmował 12 stanów zdrowotnych związanych z zakażeniem:

- niezakażony,
- zaszczepiony,
- narażony na zakażenie,
- zakażony bezobjawowy,
- zakażenie potwierdzone dodatnim wynikiem testu, w wyszczególnionych podgrupach:
 - pacjentów z innymi chorobami współistniejącymi,
 - pacjentów bez chorób współistniejących,
- zakażenie z objawami choroby, w wyszczególnionych podgrupach:
 - pacjentów z innymi chorobami współistniejącymi,
 - pacjentów bez chorób współistniejących,
- pacjenci poddani hospitalizacji w wyszczególnionych podgrupach:
 - pacjentów z innymi chorobami współistniejącymi,
 - pacjentów bez chorób współistniejących,
- pacjenci wyleczeni,
- zgon.

W oparciu o model epidemiologiczny i uwzględnioną w nim liczbę chorych poddanych hospitalizacji/intensywnej terapii w placówkach szpitalnych w Korei, w okresie od stycznia do grudnia 2022 r. starano się oszacować szczytową zajętość liczby łóżek szpitalnych/intensywnej terapii oraz liczbę chorych wymagających hospitalizacji lub intensywnej terapii.

Autorzy *Jo 2022* przedstawili wyniki ICER jako oszczędności wynikające z zapobiegnięcia ciężkiemu przypadkowi COVID-19 oraz zapobiegnięcia hospitalizacji/intensywnej terapii chorego. Taki sposób przedstawiania ICER nie jest akceptowany przez AOTMiT, nie jest możliwe porównanie odnalezionych w publikacji wyników z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

Publikacja *Savinkina 2022* zawierała wyniki analizy ekonomicznej poddano ocenie kosztów-efektywności terapię nirmatrelwirem i rytonawirem, porównując 5 strategii stosowania:

- strategia 0: brak leczenia nirmatrelwirem/rytonawirem,
- strategia 1: leczenie niezaszczepionych chorych, u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (*high-risk*),
- strategia 2: leczenie wszystkich chorych *high-risk* (bez względu na szczepienie),
- strategia 3: leczenie wszystkich chorych *high-risk* oraz niezaszczepionych u których nie występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (*low risk*),
- strategia 4: wszyscy chorzy na COVID-19.

Populację przyjętą w analizie stanowili chorzy na COVID-19, którzy niedawno uzyskali dodatni wynik testu na COVID-19 (w ramach czasowych kwalifikujących do przepisania nirmatrelwiru/rytonawiru, tj. w ciągu 5 dni od dodatniego wyniku testu lub wystąpienia objawów), w tym pacjenci *high risk* oraz chorzy *low risk*. W analizie testowano różne poziomy skuteczności leczenia nirmatrelwirem i rytonawirem, (skuteczność terapii definiowana jako zapobiegnięcie hospitalizacji chorego). Autorzy przyjęli następujące odsetki w oparciu o wyniki opublikowanych analiz:

- 89% w populacji niezaszczepionych *high-risk*; 70% w populacji *low-risk* i/lub zaszczepionych (badanie kliniczne *EPIC-HR*),
- 67% w populacji niezaszczepionych *high-risk*; 54% w populacji *low-risk* i/lub zaszczepionych (publikacje *Wong 2022*, *Arbel 2022*),
- 45% w populacji niezaszczepionych *high-risk*; 36% w populacji *low-risk* i/lub zaszczepionych (publikacja *Dryden-Peterson 2022*),

- 21% w populacji niezaszczepionych *high-risk*; 17% w populacji *low-risk* i/lub zaszczepionych (publikacja *Yip 2022*).

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (*high risk*) w analizie *Savinkina 2022* byli definiowani jako osoby starsze (powyżej 65 lat) z co najmniej jednym podstawowym stanem chorobowym:

- BMI ≥ 25 kg/m²,
- palenie papierosów,
- choroba immunosupresyjna (w tym zakażenie wirusem HIV z liczbą komórek CD4 < 200 mm³ i wiremią mniejszą niż 400 kopii/ml) lub długotrwałe stosowanie immunosupresantów,
- przewlekła choroba płuc,
- przewlekła choroba nerek,
- przewlekła choroba sercowo-naczyniowa,
- anemia sierpowata,
- nadciśnienie tętnicze,
- cukrzyca,
- aktywna choroba nowotworowa,
- zaburzenia neurorozwojowe lub inne złożone stany chorobowe,
- zależność od urządzeń medycznych.

Wyszczególnione wyżej stany zdrowotne definiujące zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 były zgodne ze stanami uwzględnionymi w kryteriach włączenia do badania *EPIC-HR*. Autorzy *Savinkina 2022* zaznaczyli, że w analizie przyjęli wyższy wiek pacjentów *high risk* (powyżej 65 lat; w próbie *EPIC-HR* do grupy ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19 kwalifikowano chorych w wieku od 60 lat).

Autorzy *Savinkina 2022* przedstawili wyniki ICER jako oszczędności wynikające z zapobiegnięcia hospitalizacji lub zgonu chorego. Taki sposób przedstawiania ICER nie jest akceptowany przez AOTMiT, i tak jak w przypadku analizy *Jo 2022*, nie jest możliwe porównanie odnalezionych w publikacji wyników z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

W analizie *Wai 2022* odnaleziono wyniki retrospektywnego badania kohortowego, obejmującego chorych na COVID-19, którzy zostali poddani hospitalizacji lub byli objęci leczeniem ambulatoryjnym w placówkach medycznych w Hongkongu, w okresie od 22 lutego do 31 marca 2022 r. Analiza obejmowała

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

chorych na COVID-19 z objawami łagodnymi do umiarkowanych, u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci zakażenia, jednak autorzy nie przedstawili szczegółowej definicji czy kryteriów, według których włączali pacjentów. W publikacji odnaleziono też wyniki analizy efektywności-kosztów leczenia nirmatrelwirem i rytonawirem w połączeniu ze standardową terapią w porównaniu z placebo w wymienionej wyżej populacji. Podobnie jak w analizie *Jo 2022*, w *Wai 2022* odnaleziono wyniki dla nirmatrelwiru/rytonawiru dodanego do standardowego leczenia w porównaniu do PBO + SoC oraz molnupirawiru dodanego do SoC porównywanego z PBO + SoC, jednak przedstawiono dane jedynie dla ocenianej interwencji.

Autorzy przedstawili wyniki ICER jako oszczędności wynikające z uniknięcia zgonu pacjenta. Taki sposób przedstawiania ICER nie jest akceptowany przez AOTMiT, i tak jak w analizach powyżej, nie jest możliwe porównanie odnalezionych w publikacji wyników z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

15.2.5 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne analizy HTA

Dodatkowo 13 lutego 2023 r. wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Paxlovid w leczeniu chorych na COVID-19., uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Paxlovid 2023*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Ministerstvo Zdravotnictví České Republiky (MZCR)*;
- *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)*;
- *Zorginstituut Nederland (ZN)*.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono 5 analiz ekonomicznych (*CADTH 2022, HAS 2022, IQWiG 2022, NICE 2022, TLV 2022*), jednak tylko jeden z dokumentów zawierał opis oceny farmakoekonomicznej oraz wyniki w postaci ICER dla leku Paxlovid w rozważanym wskazaniu: ocena National Institute for Health and Care Excellence (*NICE 2022*). Charakterystykę analizy oraz najważniejsze wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Charakterystyka włączonej analizy ekonomicznej.

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>NICE 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na COVID-19 wymagający hospitalizacji lub chorzy u których występuje ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 ▪ Sposób modelowania: drzewo decyzyjne (ogólny model dla pacjentów ambulatoryjnych) i model przeżycia podzielonego dla pacjentów szpitalnych ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £ ▪ Horyzont czasowy: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3,5%¹ ▪ Użyteczności: wartości wyjściowe: <i>Ara 2010</i>²; w trakcie hospitalizacji: <i>Rafia 2022</i>²; związane z long COVID: <i>Evans 2021</i>³; obniżenie użyteczności w wyniku hospitalizacji: <i>Wilcox 2017</i>⁴, <i>Hollmann 2013</i>⁵ oraz założenia własne NICE ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EPIC-HR</i>⁶ ▪ Próg opłacalności: 20 000 £/QALY 	Nirmatrelwir/rytonawir + SoC vs PBO + SoC ⁷	<p>Średnie wyniki oceny kosztów-efektywności leczenia chorych, u których występuje wysokie ryzyko hospitalizacji z powodu progresji do ciężkiej postaci COVID-19, leczonych w warunkach ambulatoryjnych⁷:</p> <p>ICER: 4 439 £/QALY</p> <p>Średnie dyskontowane koszty: 670 £</p> <p>Średnie dyskontowane QALY: 10,11</p>

1 dane z publikacji *Rafia 2022* (Rafia R, Martyn-St James M, Harnan S, Metry A, Hamilton J, Wailoo A. A Cost-Effectiveness Analysis of Remdesivir for the Treatment of Hospitalized Patients With COVID-19 in England and Wales. *Value Health*. 2022;25(5):761-769. doi:10.1016/j.jval.2021.12.015) – model wykorzystany przez NICE jest adaptacją modelu użytego w *Rafia 2022*;

2 Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 2010;13:509-18;

3 Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021;9:1275-87;

4 Wilcox MH, Ahir H, Coia JE, Dodgson A, Hopkins S, Llewelyn MJ, et al. Impact of recurrent *Clostridium difficile* infection: hospitalization and patient quality of life. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017;72:2647-56;

5 Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. *PLoS one* 2013;8:e60477-e;

6 Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2022;386:1397-408;

7 w publikacji oprócz wyników dla nirmatrelwiru/rytonawiru, odnaleziono także wyniki dla innych terapii stosowanych w leczeniu COVID-19: baricytynibu, casirivimabu/imdevimabu, lenlizumabu, molnupirawiru, remdeswiru, sotrovimabu oraz tocilizumabu; na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla ocenianej interwencji i komparatora (nirmatrelwir/rytonawir + SoC vs PBO + SoC).

W raporcie *NICE 2022* odnaleziono wyniki dotyczące oceny terapii stosowanych w leczeniu COVID-19: baricytynibu, casirivimabu/imdevimabu, lenlizumabu, molnupirawiru, nirmatrelwiru/rytonawiru, remdeswiru, sotrovimabu oraz tocilizumabu. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki jedynie dla wnioskowanej interwencji. Autorzy raportu jako źródło danych klinicznych wykorzystali wyniki badania RCT

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

EPIC-HR, które jest również głównym źródłem danych klinicznych w niniejszej analizie (zob. *AKL Paxlovid 2023*). Średni wynik ICER dla nirmatrelwiru/rytonawiru w porównaniu do SoC w podgrupie chorych, u których występuje wysokie ryzyko hospitalizacji z powodu progresji do ciężkiej postaci COVID-19 wynosił **4 439 £/QALY**. Wynik ten nie przekracza przyjętego progu opłacalności (20 000 £/QALY).

15.3 Badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych

15.3.1 Metodyka badania ankietowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15.3.2 [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 74. Odpowiedzi udzielone przez ekspertów na pytania zadane badaniu ankietowym.

■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]				
■	[Redacted]				
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]				
■	[Redacted]				
■	[Redacted]				
■	[Redacted]				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.4 Parametry modelu w scenariuszu z alternatywnym przebiegiem epidemii (02.2021-01.2022)

Tabela 75. Parametry dotyczące udziału i wyszczepialności populacji refundacyjnej i nierefundacyjnej.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Udział w liczbie potwierdzonych przypadków COVID-19 u dorosłych – populacja refundacyjna	■	Zgodnie z oszacowaniem epidemiologicznym (<i>BIA Paxlovid 2023</i>)
Udział w liczbie potwierdzonych przypadków COVID-19 u dorosłych – populacja poza wskazaniem refundacyjnym	■	1- udział populacji refundacyjnej

Tabela 76. Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 u osób dorosłych (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	3 350 517	Prognoza IHME na okres 01.02.2021-31.01.2022 (parametr <i>cases_mean</i> modelu IHME)
Udział dorosłych (18+) w liczbie potwierdzonych przypadków COVID-19	87,9%	„Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19”, okres 01.02.2021-31.01.2022
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 (dorośli)	2 945 805	Iloczyn powyższych wartości

Tabela 77. Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 u osób dorosłych (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).

Parametr	Liczba rocznych zakażeń
populacja refundacyjna („ <i>high-risk</i> ”), niezaszczepieni	70 405
populacja refundacyjna („ <i>high-risk</i> ”), zaszczepieni	224 176
populacja refundacyjna („ <i>high-risk</i> ”), łącznie	294 580
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, niezaszczepieni	904 657
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, zaszczepieni	1 746 568
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi, łącznie	2 651 224

Tabela 78. Liczba hospitalizacji z powodu COVID-19 u osób dorosłych (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Liczba nowych hospitalizacji z powodu COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	174 227	Prognoza IHME na okres 01.02.2021-31.01.2022 (parametr <i>admis_mean</i> modelu IHME)
Udział dorosłych (18+) w liczbie hospitalizacji z powodu COVID-19	97,8%	Badanie Chorobowości Szpitalnej Ogólnej za 2021 r.
Liczba nowych hospitalizacji z powodu COVID-19 (dorośli)	170 356	Iloczyn powyższych wartości

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 79. Liczba zgonów z powodu COVID-19 u osób dorosłych (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Liczba zgonów z powodu COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	68 263	Prognoza IHME na okres 01.02.2021-31.01.2022 (parametr <i>seir_daily_unscaled_mean</i> modelu IHME)
Udział dorosłych (18+) w liczbie zgonów z powodu COVID-19	100,0%	„Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19”, okres 01.02.2021-31.01.2022
Liczba zgonów z powodu COVID-19 (dorośli)	68 234	Iloczyn powyższych wartości
w tym: zgony pacjentów leczonych ambulatoryjnie	7 710	11,3% łącznej liczby zgonów (na podst. GUS)
zgony pacjentów hospitalizowanych	60 523	88,7% łącznej liczby zgonów (na podst. GUS)

Tabela 80. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób dorosłych (na podst. prognoz na okres 01.02.2021-31.01.2022).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem	5,8%	liczba hospitalizowanych / liczba zakażonych
Śmiertelność u osób z potwierdzonym zakażeniem – łącznie, w tym:	2,3%	liczba zgonów / liczba zakażonych
Śmiertelność wśród hospitalizowanych	35,5%	liczba zgonów w szpitalu / liczba hospitalizowanych
Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie	0,3%	liczba zgonów poza szpitalem / (liczba zakażonych – liczba hospitalizowanych)

Tabela 81. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób 65+ (na podst. prognoz na okres 01.02.2021-31.01.2022).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem	15,6%	liczba hospitalizowanych / liczba zakażonych
Śmiertelność u osób z potwierdzonym zakażeniem – łącznie, w tym:	8,7%	liczba zgonów / liczba zakażonych
Śmiertelność wśród hospitalizowanych	49,5%	liczba zgonów w szpitalu / liczba hospitalizowanych
Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie	1,2%	liczba zgonów poza szpitalem / (liczba zakażonych – liczba hospitalizowanych)

Tabela 82. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób dorosłych (na podst. prognoz na okres 01.02.2021-31.01.2022).

Parametr	Populacja refundacyjna („high risk”)	Pozostali dorośli („standard risk”)	Dorośli- ogółem
Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem	15,6%	4,7%	5,8%
Śmiertelność u osób z potwierdzonym zakażeniem – łącznie, w tym:	8,7%	1,6%	2,3%

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Parametr	Populacja refundacyjna („high risk”)	Pozostali dorośli („standard risk”)	Dorośli- ogółem
Śmiertelność wśród hospitalizowanych	49,5%	30,4%	35,5%
Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie	1,2%	0,2%	0,3%

Tabela 83. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w podziale na populację (refundacyjna / nierefundacyjna) i status zaszczepienia (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).

Populacja	Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem	Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie	Śmiertelność wśród chorych hospitalizowanych
populacja refundacyjna („high-risk”), w tym:	15,6%	1,2%	49,5%
zaszczepieni *	10,5%	0,7%	49,5%
niezaszczepieni *	31,8%	2,9%	49,5%
populacja poza wskazaniami refundacyjnymi	4,7%	0,2%	30,4%
zaszczepieni *	2,8%	0,1%	30,4%
niezaszczepieni *	8,4%	0,4%	30,4%
populacja dorosłych- łącznie	5,8%	0,3%	35,5%

* przy założeniu skuteczności szczepionki w redukcji hospitalizacji/zgonu na poziomie 66,9% (oszacowanie własne na podstawie danych z portalu Otwarte dane za okres 02.2021-01.2022)

Tabela 84. Roczna liczba zajętych łóżek na OIT (parametr do kalibracji modelu; scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii)

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Roczna liczba osobodni na OIT pacjentów z COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	1 124 688	Prognoza IHME na okres 01.02.2021-31.01.2022 (parametr <i>icu_beds_mean</i> modelu IHME)
Udział dorosłych (18+) w liczbie osobodni na OIT pacjentów z COVID-19	97,8%	Założono jak dla hospitalizacji
Roczna liczba osobodni na OIT pacjentów z COVID-19 (dorośli)	1 099 697	Iloczyn powyższych wartości

15.5 Prognozowana liczba dziennych zakażeń

Tabela 85. Prognozowana liczba dziennych zakażeń osób dorosłych – łącznie i w podziale wg populacji i statusu zaszczepienia

Dzień	łącznie (18+)	Populacja refundacyjna- łącznie	Populacja refundacyjna- nie-zaszczepieni	Populacja re-fundacyjna- szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych	Populacja spoza wskazań refundacyjnych- nie-zaszczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych- szczepieni
█	█	█	█	█	█	█	█

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dzień	łącznie (18+)	Populacja refundacyjna- łącznie	Populacja refundacyjna- nie-szczepieni	Populacja refundacyjna-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych	Populacja spoza wskazań refundacyjnych- nie-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych-szczepieni
1	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
31	■	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■	■
33	■	■	■	■	■	■	■
34	■	■	■	■	■	■	■
35	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
37	■	■	■	■	■	■	■
38	■	■	■	■	■	■	■
39	■	■	■	■	■	■	■
40	■	■	■	■	■	■	■
41	■	■	■	■	■	■	■
42	■	■	■	■	■	■	■
43	■	■	■	■	■	■	■
44	■	■	■	■	■	■	■
45	■	■	■	■	■	■	■
46	■	■	■	■	■	■	■
47	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■
49	■	■	■	■	■	■	■
50	■	■	■	■	■	■	■
51	■	■	■	■	■	■	■
52	■	■	■	■	■	■	■
53	■	■	■	■	■	■	■
54	■	■	■	■	■	■	■
55	■	■	■	■	■	■	■
56	■	■	■	■	■	■	■
57	■	■	■	■	■	■	■
58	■	■	■	■	■	■	■
59	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dzień	łącznie (18+)	Populacja refundacyjna- łącznie	Populacja refundacyjna- nie-szczepieni	Populacja refundacyjna-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych	Populacja spoza wskazań refundacyjnych- nie-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych-szczepieni
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■		■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dzień	łącznie (18+)	Populacja refundacyjna- łącznie	Populacja refundacyjna- nie-szczepieni	Populacja refundacyjna-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych	Populacja spoza wskazań refundacyjnych- nie-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych-szczepieni
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dzień	łącznie (18+)	Populacja refundacyjna- łącznie	Populacja refundacyjna- nie-szczepieni	Populacja refundacyjna-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych	Populacja spoza wskazań refundacyjnych- nie-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych-szczepieni
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dzień	łącznie (18+)	Populacja refundacyjna- łącznie	Populacja refundacyjna- nie-szczepieni	Populacja refundacyjna-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych	Populacja spoza wskazań refundacyjnych- nie-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych-szczepieni
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dzień	łącznie (18+)	Populacja refundacyjna- łącznie	Populacja refundacyjna- nie-szczepieni	Populacja refundacyjna- szczepieni	Populacja spoza wskaźań refundacyjnych	Populacja spoza wskaźań refundacyjnych- nie-szczepieni	Populacja spoza wskaźań refundacyjnych- szczepieni
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dzień	łącznie (18+)	Populacja refundacyjna- łącznie	Populacja refundacyjna- nie-szczepieni	Populacja refundacyjna-szczepieni	Populacja spoza wska-zań refundacyjnych	Populacja spoza wska-zań refundacyjnych- nie-szczepieni	Populacja spoza wska-zań refundacyjnych-szczepieni
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dzień	łącznie (18+)	Populacja refundacyjna- łącznie	Populacja refundacyjna- nie-szczepieni	Populacja refundacyjna-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych	Populacja spoza wskazań refundacyjnych- nie-szczepieni	Populacja spoza wskazań refundacyjnych-szczepieni

Paxlovid (nirmatrelwir + rytynawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dzień	łącznie (18+)	Populacja refundacyjna- łącznie	Populacja refundacyjna- nie-szczepieni	Populacja re-fundacyjna-szczepieni	Populacja spoza wska-zań refundacyjnych	Populacja spoza wska-zań refundacyjnych- nie-szczepieni	Populacja spoza wska-zań refundacyjnych-szczepieni
■	■	■	■	■	■	■	■

15.6 Przegląd polskich danych dotyczących częstości i czasu pobytu na OIT

Tabela 86. Odsetek pacjentów hospitalizowanych, wymagających leczenia na OIT.

Publikacja	Ośrodek	Przedział czasowy	Liczba pacjentów na OIT	Liczba pacjentów hospitalizowanych	Odsetek hospitalizowanych, wymagających OIT
<i>Bieńkowski 2022</i>	Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie	<ul style="list-style-type: none"> ■ ogółem: 06.03.2020 – 30.11.2021 ■ I fala: 06.03.2020 – 31.01.2021 ■ II fala: 01.02.2021 – 31.07.2021 ■ III fala: 01.08.2021 – 30.11.2021 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ogółem: 180 ■ I fala: 90 ■ II fala: 62 ■ III fala: 28 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ogółem: 2 138 ■ I fala: 1 225 ■ II fala: 687 ■ III fala: 226 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ogółem: 8,4% ■ I fala: 7,3% ■ II fala: 9,0% ■ III fala: 12,4%
		<ul style="list-style-type: none"> Względem fal: ■ ogółem: 634 ■ I fala: 100 ■ II fala: 318 ■ III fala: 216 	<ul style="list-style-type: none"> Względem fal: ■ ogółem: 5 191 ■ I fala: 875 ■ II fala: 2 545 ■ III fala: 1 771 	<ul style="list-style-type: none"> Względem fal: ■ ogółem: 12,2% ■ I fala: 11,4% ■ II fala: 12,4% ■ III fala: 12,2% 	
<i>Bociąga-Jasik 2022</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	<ul style="list-style-type: none"> ■ ogółem: 06.03.2020 – 31.05.2021 ■ I fala: 01.03.2020 – 31.07.2020 ■ II fala: 01.08.2020 – 31.01.2021 ■ III fala: 01.02.2021 – 31.05.2021 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 03.2020: 0 ■ 04.2020: 10 ■ 05.2020: 8 ■ 06.2020: 12 ■ 07.2020: 14 ■ 08.2020: 11 ■ 09.2020: 10 ■ 10.2020: 12 ■ 11.2020: 15 ■ 12.2020: 19 ■ 01.2021: 18 ■ 02.2021: 14 ■ 03.2021: 11 ■ 04.2021: 14 ■ 05.2021: 13 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 03.2020: 95 ■ 04.2020: 231 ■ 05.2020: 74 ■ 06.2020: 155 ■ 07.2020: 314 ■ 08.2020: 479 ■ 09.2020: 433 ■ 10.2020: 600 ■ 11.2020: 463 ■ 12.2020: 286 ■ 01.2021: 260 ■ 02.2021: 264 ■ 03.2021: 761 ■ 04.2021: 760 ■ 05.2021: 112 	<ul style="list-style-type: none"> Względem miesięcy: ■ 03.2020: 0%* ■ 04.2020: 4,3%* ■ 05.2020: 10,8%* ■ 06.2020: 7,7%* ■ 07.2020: 4,5%* ■ 08.2020: 2,3%* ■ 09.2020: 2,3%* ■ 10.2020: 2,0%* ■ 11.2020: 3,2%* ■ 12.2020: 6,6%* ■ 01.2021: 6,9%* ■ 02.2021: 5,3%* ■ 03.2021: 1,4%* ■ 04.2021: 1,8%* ■ 05.2021: 11,6%*
		<ul style="list-style-type: none"> ■ ogółem: 06.03.2020 – 15.10.2020 	<ul style="list-style-type: none"> 144 	<ul style="list-style-type: none"> 804 	<ul style="list-style-type: none"> 17,9%*
<i>Chrzan 2022</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	06.03.2020 – 15.10.2020	144	804	17,9%*

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Publikacja	Ośrodek	Przedział czasowy	Liczba pacjentów na OIT	Liczba pacjentów hospitalizowanych	Odsetek hospitalizowanych, wymagających OIT
<i>Gujski 2021</i>	Dane zebrane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego ze szpitali w Polsce	Od marca do grudnia 2020	5 734	116 539	4,9%
<i>Gujski 2022</i>	Dane zebrane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego ze szpitali w Polsce	Od marca do grudnia 2020	4 237 ¹	116 539	3,6% ¹
<i>Kuśnierz-Cabala 2021</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Od czerwca do lipca 2020	9	70	12,9%
<i>Stachura 2021</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Pulmonologii i Alergologii	Od marca do czerwca 2020	15	100	15%
<i>Terlecki 2021</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	06.03.2020 – 15.10.2020	194	1729	11,2%
<i>Wojciechowska 2022</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Od marca 2020 do maja 2021	634	5 191	12,2%

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 autorzy przeprowadzili analizę rozpowszechnienia zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, z ang. *acute respiratory distress syndrome*) wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 (ARDS jest ciężkim powikłaniem COVID-19, wymagającym wentylacji mechanicznej i intensywnej opieki medycznej); w ograniczeniach analizy autorzy wyszczególnili, że nie posiadali informacji dotyczących ciężkości ARDS u poszczególnych pacjentów, a na podstawie dokumentów wypisowych nie było możliwe zidentyfikowanie, ilu z pacjentów wymagało zastosowania wentylacji mechanicznej.

Tabela 87. Średni czas pobytu pacjentów na OIT.

Publikacja	Ośrodek	Przedział czasowy	Liczba pacjentów na OIT	Czas pobytu pacjentów na OIT [dni]
<i>Adamik 2022</i>	Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	Od października 2020 do marca 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ogółem: 45 ▪ Chorzy, którzy przeżyli[^]: 17 	Chorzy, którzy przeżyli [^] (mediana): 21 (IQR: 6; 35)
<i>Bociąga-Jasik 2022</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I fala: 01.03.2020 – 31.07.2020 ▪ II fala: 01.08.2020 – 31.01.2021 ▪ III fala: 01.02.2021 – 31.05.2021 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I fala: 100 ▪ II fala: 318 ▪ III fala: 216 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I fala (mediana): 10 (IQR: 4; 21) ▪ II fala (mediana): 14 (IQR: 8; 27) ▪ III fala (mediana): 9 (IQR: 5; 16)
<i>Chrzan 2022</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	06.03.2020 – 15.10.2020	144	Mediana: 16 (IQR: 8; 30)
<i>Gradys 2022</i>	Oddział Intensywnej Terapii (OIT) Szpitala Uniwersyteckiego w Poznaniu	10.11.2020 – 28.02.2021	66	Średnia: 13,29 (SD: 8,71)
<i>Kuśnierz-Cabala 2021</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Od czerwca do lipca 2020	9	Mediana: 18 (zakres: 4 – 55)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Publikacja	Ośrodek	Przedział czasowy	Liczba pacjentów na OIT	Czas pobytu pacjentów na OIT [dni]
<i>Mikiewicz 2022</i>	Oddział Intensywnej Terapii (OIT) Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	ogółem: od października 2020 do maja 2021 (II-III fala)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II fala: 65 ▪ III fala: 43 ▪ ogółem: 108 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ogółem (mediana): 11,0 (IQR: 6,8; 19,0) ▪ II fala (mediana): 11,0 (IQR: 6,0; 17,0) ▪ III fala (mediana): 13,0 (IQR: 7,0; 22,0)
<i>Palus 2022</i>	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ogółem: 02.11.2020 – 25.05.2021 ▪ II fala: od listopada do grudnia 2020 ▪ III fala: od stycznia do maja 2021 	Ogółem: 642	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ogółem (średnia): 8,3 (SD: 4,6) ▪ II fala (średnia): 6,4 (SD: 3,7) ▪ III fala (średnia): 9,1 (SD: 4,8)
<i>Stachura 2021</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Pulmonologii i Alergologii	Od marca do czerwca 2020	15	Mediana: 12,0 (IQR: 6,0; 19,0)
<i>Terlecki 2021</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	06.03.2020 – 15.10.2020	194	Mediana: 9 (IQR: 5; 16)
<i>Trejnowska 2022</i>	Ośrodki w Polsce, stosujące ECMO (OIT)	01.03.2020 – 31.05.2021	158	Średnia: 26,3 (SD: 17,6)
<i>Tyszko 2022</i>	Oddział intensywnej terapii (OIT) Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu	Od stycznia 2020 do stycznia 2021	69	Średnia: 19 (zakres: 2; 106)
<i>Wojciechowska 2022</i>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Od marca 2020 do maja 2021	634	Mediana: 11 (IQR: 6; 21)

ECMO - pozaustrojowa oksygenacja membranowa (z ang. *extracorporeal membrane oxygenation*);

[^] autorzy przedstawili jedynie wyniki w grupach (chorzy, którzy przeżyli vs chorzy, u których nastąpił zgon), brak wyników w populacji ogólnej.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Spis Tabel

Tabela 1. Kluczowe kryteria selekcji pacjentów do badania <i>EPIC-HR (Hammond 2022)</i>	15
Tabela 2. Uzasadnienie poziomu odpłatności za lek Paxlovid.....	18
Tabela 3. Wnioskowane warunki finansowania produktu Paxlovid.....	19
Tabela 4. Strategia leczenia w porównywanych ramionach modelu.....	24
Tabela 5. Parametry dotyczące udziału i wyszczepialności populacji refundacyjnej i nierefundacyjnej.	32
Tabela 6. Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 u osób dorosłych (analiza podstawowa).....	33
Tabela 7. Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 u osób dorosłych (analiza podstawowa).....	33
Tabela 8. Liczba hospitalizacji z powodu COVID-19 u osób dorosłych (analiza podstawowa).	36
Tabela 9. Liczba zgonów z powodu COVID-19 u osób dorosłych (analiza podstawowa).	36
Tabela 10. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób dorosłych (na podst. prognoz na okres 01.04.2022-31.03.2023).....	37
Tabela 11. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób 65+ (na podst. prognoz na okres 01.04.2022-31.03.2023).....	38
Tabela 12. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób dorosłych (na podst. prognoz na okres 01.04.2022-31.03.2023).....	38
Tabela 13. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w podziale na populację (refundacyjna / nierefundacyjna) i status zaszczepienia (analiza podstawowa).	39
Tabela 14. Częstość występowania „długiego COVID” po przebytych zakażeniu.....	40
Tabela 15. Czas trwania objawów u chorych leczonych ambulatoryjnie.	40
Tabela 16. Parametry skuteczności leczenia (nirmatrelwir/rytonawir +SoC).	41
Tabela 17. Koszt leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem produktu Paxlovid na jednego leczonego.	48
Tabela 18. Koszt leków stosowanych u chorych z łagodnym / umiarkowanym przebiegiem COVID-19.....	49
Tabela 19. Średni koszt hospitalizacji pacjenta z rozpoznaniem COVID-19 wg systemu JGP (analiza podstawowa).	50
Tabela 20. Roczna liczba zajętych łóżek na OIT (parametr do kalibracji modelu; analiza podstawowa).....	53
Tabela 21. Założenia modelu związane z pobytem na OIT (analiza podstawowa).	54
Tabela 22. Średni koszt osobodnia pobytu na OIT (analiza podstawowa).	55
Tabela 23. Średni koszt rehabilitacji post-COVID (na jednego pacjenta poddanego rehabilitacji).	56
Tabela 24. Średni koszt rehabilitacji post-COVID (na jednego pacjenta hospitalizowanego).....	57
Tabela 25. Średni roczny koszt „długiego COVID” (analiza podstawowa).....	57
Tabela 26. Roczne wydatki na ochronę zdrowia <i>per capita</i>	58
Tabela 27. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z COVID-19. ...	59
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed: użyteczności związane z COVID-19.	59

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 29. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.....	61
Tabela 30. Zestawienie wartości utraty użyteczności przyjętych w modelu farmakoekonomicznym.....	68
Tabela 31. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej kosztów-użyteczności (model krótkookresowy).....	69
Tabela 32. Jednokierunkowa analiza wrażliwości – testowane parametry.....	72
Tabela 33. Wskaźniki epidemiologiczne w analizie podstawowej (stan po zniesieniu obostrzeń) i scenariuszu analizy wrażliwości (stan z okresu 02.2021-01.2022).	73
Tabela 34. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.	74
Tabela 35. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa parametrów modelu w probabilistycznej analizie wrażliwości CUA (PSA).	77
Tabela 36. Porównanie projekcji modelu ekonomicznego z prognozami IHME w okresie 04.2022-03.2023.	81
Tabela 37. Porównanie prognoz IHME z danymi rzeczywistymi MZ w okresie od 04.2022 w populacji łącznej dorosłych i dzieci.	82
Tabela 38. Porównanie prognoz modelu z danymi rzeczywistymi MZ w okresie od 04.2022 w populacji dorosłych.	82
Tabela 39. Zestawienie kosztów (analiza podstawowa, model krótkookresowy), PPP.....	83
Tabela 40. Zestawienie kosztów (analiza podstawowa, model krótkookresowy), PPP+P.....	84
Tabela 41. Zestawienie QALY (analiza podstawowa, model krótkookresowy).	85
Tabela 42. Wyniki zdrowotne (analiza podstawowa, model krótkookresowy).....	85
Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej (model krótkookresowy), PPP.....	86
Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej (model krótkookresowy), PPP+P.	87
Tabela 45. Wyniki analizy progowej dla produktu Paxlovid (model krótkookresowy, analiza podstawowa).	88
Tabela 46. Wyniki analizy dodatkowej (model dożywotni), PPP.....	89
Tabela 47. Wyniki analizy dodatkowej (model dożywotni), PPP+P.	89
Tabela 48. Wyniki analizy progowej dla produktu Paxlovid (model dożywotni).....	90
Tabela 49. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid z uwzględnieniem RSS, PPP.	92
Tabela 50. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid, z uwzględnieniem RSS, PPP+P.	93
Tabela 51. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid bez uwzględnienia RSS, PPP.....	98
Tabela 52. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid, bez uwzględnienia RSS, PPP+P.	100
Tabela 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP.	105
Tabela 54. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP+P.	107
Tabela 55. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP.....	110
Tabela 56. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP+P.	112
Tabela 57. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego (z RSS).....	114

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 58. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (z RSS).....	116
Tabela 59. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa płatnika publicznego (bez RSS).....	117
Tabela 60. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (bez RSS).	119
Tabela 61. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid z uwzględnieniem RSS, PPP (model dożywotni).	121
Tabela 62. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid, z uwzględnieniem RSS, PPP+P (model dożywotni).	122
Tabela 63. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid bez uwzględnienia RSS, PPP (model dożywotni).	124
Tabela 64. Wyniki OWSA dla produktu Paxlovid, bez uwzględnienia RSS, PPP+P (model dożywotni).	126
Tabela 65. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP (model dożywotni).	128
Tabela 66. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP+P (model dożywotni).	130
Tabela 67. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP (model dożywotni).	132
Tabela 68. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP+P (model dożywotni).	133
Tabela 69. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	140
Tabela 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Paxlovid w leczeniu chorych na COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 – <i>Pubmed</i>	141
Tabela 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Paxlovid w leczeniu chorych na COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 – <i>Cochrane Library</i>	141
Tabela 72. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.	144
Tabela 73. Charakterystyka włączonej analizy ekonomicznej.	151
Tabela 74. Odpowiedzi udzielone przez ekspertów na pytania zadane badaniu ankietowym.	153
Tabela 75. Parametry dotyczące udziału i wyszczepialności populacji refundacyjnej i nier refundacyjnej.	156
Tabela 76. Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 u osób dorosłych (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).....	156
Tabela 77. Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 u osób dorosłych (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).....	156
Tabela 78. Liczba hospitalizacji z powodu COVID-19 u osób dorosłych (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).	156
Tabela 79. Liczba zgonów z powodu COVID-19 u osób dorosłych (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).	157
Tabela 80. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób dorosłych (na podst. prognoz na okres 01.02.2021-31.01.2022).....	157

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 81. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób 65+ (na podst. prognoz na okres 01.02.2021-31.01.2022).....	157
Tabela 82. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w populacji osób dorosłych (na podst. prognoz na okres 01.02.2021-31.01.2022).....	157
Tabela 83. Wskaźniki hospitalizacji i zgonów w podziale na populację (refundacyjna / nierefundacyjna) i status zaszczepienia (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).....	158
Tabela 84. Roczna liczba zajętych łóżek na OIT (parametr do kalibracji modelu; scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).....	158
Tabela 85. Prognozowana liczba dziennych zakażeń osób dorosłych – łącznie i w podziale wg populacji i statusu zaszczepienia	158
Tabela 86. Odsetek pacjentów hospitalizowanych, wymagających leczenia na OIT.	170
Tabela 87. Średni czas pobytu pacjentów na OIT.	171

Spis Wykresów

Wykres 1. Koszty i wyniki zdrowotne uwzględnione w modelach: podstawowym (krótkookresowym) i dodatkowym (dożywnym).....	28
Wykres 2. Prognozowana liczba nowych stwierdzonych zachorowań na COVID-19 (populacja refundacyjna i populacja nierefundacyjna).....	34
Wykres 3. Schemat drzewa decyzyjnego dla leczonych ambulatoryjnie (<i>Outpatient decision tree</i>).....	43
Wykres 4. Schemat drzewa decyzyjnego dla leczonych szpitalnie (<i>Hospital decision tree</i>).....	45
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: utrata użyteczności związana z COVID-19.....	60
Wykres 6. Hospitalizacje i zgony z powody COVID-19 (Paxlovid vs SoC).....	86
Wykres 7. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS) – perspektywa płatnika publicznego.....	96
Wykres 8. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS) – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	97
Wykres 9. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS) – perspektywa płatnika publicznego.....	103
Wykres 10. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS) – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	104
Wykres 11. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (z RSS) – perspektywa płatnika publicznego.....	115
Wykres 12. Krzywa akceptowalności Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (z RSS) – perspektywa płatnika publicznego.....	116
Wykres 13. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (bez RSS) – perspektywa płatnika publicznego.....	118
Wykres 14. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (bez RSS) – perspektywa płatnika publicznego.....	119
Wykres 15. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Paxlovid.....	142

Piśmiennictwo

- Adamik 2022** Adamik B, Ambrożek-Latecka M, Dragan B, et al. Inflammation-related Markers upon ICU Admission do not Correlate with Outcome in Critically Ill COVID-19 Patients. *Shock*. 2022;57(5):672-679. doi:10.1097/SHK.0000000000001923
- AKL Paxlovid 2023** Aestimo s.c. Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Analiza kliniczna. Kraków 2023.
- AOTMiT 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352)
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT REH 2021** Rehabilitacja lecznicza dla osób po chorobie COVID-19. Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów (art. 48aa ust. 1 Ustawy). Opracowanie analityczne AOTMiT Nr: WS.434.1.2021
- AOTMiT WT.541.12.2020** Propozycja modelu szacowania kosztów funkcjonowania szpitala tymczasowego. Opracowanie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr WT.541.12.2020. Data ukończenia 03.11.2020 r.
- APD Paxlovid 2023** Aestimo s.c. Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2023.
- Arbel 2022** Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir use and severe COVID-19 outcomes during the Omicron surge. *N Engl J Med* 2022; 387:790–8
- Ayoubkhani 2021** Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. Published online March 31, 2021:n693. doi:10.1136/bmj.n693
- BadChSzpOg 2022** Zakład Monitorowania i Analiz Stanu Zdrowia Ludności. Wyniki Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/wyniki.htm>. Data ostatniego dostępu: 31.01.2023 r.
- BIA Paxlovid 2023** Aestimo s.c. Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków 2023.
- Bieńkowski 2022** Bieńkowski C, Kowalska JD, Paciorek M, et al. The Clinical Course and Outcomes of Patients Hospitalized Due to COVID-19 during Three Pandemic Waves in Poland: A Single Center Observational Study. *JCM*. 2022;11(24):7386. doi:10.3390/jcm11247386
- Bociąga-Jasik 2022** Bociąga-Jasik M, Wojciechowska W, Terlecki M, et al. Comparison between COVID-19 outcomes in the first three waves of pandemic: a reference hospital report. *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online July 4, 2022. doi:10.20452/pamw.16286
- CADTH 2022** CADTH Drug Implementation Advice. Nirmatrelvir and Ritonavir. (Paxlovid). Last Updated : January 28, 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/nirmatrelvir-and-ritonavir-paxlovid-mild-moderate-covid-19>

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Data ostatniego dostępu: 10.01.2023 r.

- ChPL Paxlovid 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Paxlovid 150 mg + 100 mg tabletki powlekane. Online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>, data dostępu: 07.02.2023 r.
- Chrzan 2022** Chrzan R, Wojciechowska W, Terlecki M, Klocek M, Rajzer M, Popiela T. The role of artificial intelligence technology analysis of HRCT images in predicting the severity of COVID-19 pneumonia. Polish Archives of Internal Medicine. Published online August 26, 2022. doi:10.20452/pamw.16332
- Di Fusco 2022** Di Fusco M, Sun X, Moran MM, et al. Impact of COVID-19 and effects of BNT162b2 on patient-reported outcomes: quality of life, symptoms, and work productivity among US adult outpatients. J Patient Rep Outcomes. 2022;6(1):123. doi:10.1186/s41687-022-00528-w
- Dinh 2021** Dinh A, Jaulmes L, Dechartres A, et al. Time to resolution of respiratory and systemic coronavirus disease 2019 symptoms in community setting. Clin Microbiol Infect. 2021;27(12):1862 e1- e4.
- Dryden-Peterson 2022** Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 in a large U.S. Health System: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2022. doi:10.7326/M22-2141
- Estiri 2021** Estiri H, Strasser ZH, Murphy SN. Individualized prediction of COVID-19 adverse outcomes with MLHO. Sci Rep. 2021;11(1):5322.
- Evans 2022** Evans RA, Leavy OC, Richardson M, et al. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. The Lancet Respiratory Medicine. 2022;10(8):761-775. doi:10.1016/S2213-2600(22)00127-8
- Flisiak 2022** Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J., Kozielowicz D., Piekarska A., Simon K., Medyczny U. (2022). Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Pol Arch Intern Med, 130, 352–357.
- Flisiak 2023** Flisiak R, Rzymiski P, Zarębska-Michaluk D, et al. Variability in the Clinical Course of COVID-19 in a Retrospective Analysis of a Large Real-World Database. Viruses. 2023;15(1):149. doi:10.3390/v15010149
- García-de-Miguel 2022** García-de-Miguel M, Huertas-Hoyas E, Pérez-Corrales J, et al. Food Intake Changes and Their Impact on Quality of Life in Spanish Citizens with and without COVID-19 during Lock-down. Healthcare. 2022;10(8):1414. doi:10.3390/healthcare10081414
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Polish Archives of Internal Medicine. Published online April 20, 2021. doi:10.20452/pamw.15943.
- Goswami 2022** Goswami H, Alsumali A, Jiang Y, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Molnupiravir Versus Best Supportive Care for the Treatment of Outpatient COVID-19 in Adults in the US. PharmacoEconomics. 2022;40(7):699-714. doi:10.1007/s40273-022-01168-0
- Gradys 2022** Gradys A, Szrama J, Nogal P, Wierzbicka M, Kusal K. ICU tracheotomies in patients with COVID-19: a lesson learned for future viral pandemic. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279(8):4181-4188. doi:10.1007/s00405-022-07360-4

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- Gujski 2021** Gujski M, Jankowski M, Rabczenko D, Goryński P, Juszczuk G. Characteristics and Clinical Outcomes of 116,539 Patients Hospitalized with COVID-19—Poland, March–December 2020. *Viruses*. 2021;13(8):1458. doi:10.3390/v13081458
- Gujski 2022** Gujski M, Jankowski M, Rabczenko D, Goryński P, Juszczuk G. The Prevalence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19—A Study Based on Data from the Polish National Hospital Register. *Viruses*. 2022;14(1):76. doi:10.3390/v14010076
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Data publikacji: 29.07.2020 r. Online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>, dostęp: 02.09.2022..
- GUS 2022** Wydatki na ochronę zdrowia w latach 2019-2021. Informacja sygnałna z dnia 29.07.2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/wydatki-na-ochrone-zdrowia-w-latach-2019-2021,27,2.html>
- GUS 2022a** Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2021 r. Stan w dniu 31 grudnia. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2022 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2021-r-stand-w-dniu-31-grudnia,6,31.html>.
- Haberland 2022** Haberland E, Haberland J, Richter S, et al. Seven Months after Mild COVID-19: A Single-Centre Controlled Follow-Up Study in the District of Constance (FSC19-KN). Amaral Mendes R, ed. *International Journal of Clinical Practice*. 2022;2022:1-8. doi:10.1155/2022/8373697
- Halpin 2021** Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013-22.
- Hamdan 2021** Hamdan A, Ghanim M, Mosleh R. COVID-19 confinement and related well being measurement using the EQ-5D questionnaire: A survey among the Palestinian population. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10). doi:10.1111/ijcp.14621
- Hammond 2022** Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/NEJMoa2118542
- Harenwall 2021** Harenwall S, Heywood-Everett S, Henderson R, et al. Post-Covid-19 Syndrome: Improvements in Health-Related Quality of Life Following Psychology-Led Interdisciplinary Virtual Rehabilitation. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:215013192110676. doi:10.1177/21501319211067674
- HAS 2022** HAS. PAXLOVID (PF-07321332 et ritonavir) - COVID-19. AVIS ECONOMIQUE - Traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Validé par la CEESP le 26 avril 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/fr/paxlovid-pf-07321332-/-ritonavir-covid-19
Data ostatniego dostępu: 10.01.2023 r.
- Hazard 2020** Hazard D, Kaier K, von Cube M, et al. Joint analysis of duration of ventilation, length of intensive care, and mortality of COVID-19 patients: a multistate approach. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):206. doi:10.1186/s12874-020-01082-z
- IQWiG 2022** IQWiG. [A22-64] Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version: 1.0. Stand: 29.09.2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.iqwig.de/download/a22-64_nirmatrelvir-ritonavir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.11.2022 r.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- Jo 2022** Jo Y, Kim SB, Radnaabaatar M, et al. Model-based cost-effectiveness analysis of oral antivirals against SARS-CoV-2 in Korea. *Epidemiol Health.* 2022;44:e2022034. doi:10.4178/epih.e2022034
- Kloka 2022** Kloka JA, Blum LV, Old O, Zacharowski K, Friedrichson B. Characteristics and mortality of 561,379 hospitalized COVID-19 patients in Germany until December 2021 based on real-life data. *Sci Rep.* 2022;12(1):11116. doi:10.1038/s41598-022-15287-3
- Koullias 2022** Koullias E, Fragkiadakis G, Papavdi M, et al. Long-Term Effect on Health-Related Quality of Life in Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization Compared to Non-hospitalized COVID-19 Patients and Healthy Controls. *Cureus.* Published online November 10, 2022. doi:10.7759/cureus.31342
- Kuśnierz-Cabala 2021** Kuśnierz-Cabala B, Maziarz B, Dumnicka P, et al. Diagnostic Significance of Serum Galectin-3 in Hospitalized Patients with COVID-19—A Preliminary Study. *Biomolecules.* 2021;11(8):1136. doi:10.3390/biom11081136
- Lubetkin 2022** Lubetkin EI, Long D, Haagsma JA, Janssen MF, Bonsel GJ. Health inequities as measured by the EQ-5D-5L during COVID-19: Results from New York in healthy and diseased persons. Useche SA, ed. *PLoS ONE.* 2022;17(7):e0272252. doi:10.1371/journal.pone.0272252
- Mahase 2021** Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ* 2021;375:n2713
- Marti 2016** Marti J, Hall P, Hamilton P, et al. One-year resource utilisation, costs and quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): secondary analysis of a randomised controlled trial. *J Intensive Care.* 2016;4:56.
- Mikiewicz 2022** Mikiewicz M, Polok K, Somionka P, et al. Treatment outcomes in Polish COVID-19 patients requiring hospitalisation in the intensive care unit: a single-centre retrospective study. *ait.* 2022;54(3):234-241. doi:10.5114/ait.2022.118333
- Moens 2022** Moens M, Duarte RV, De Smedt A, et al. Health-related quality of life in persons post-COVID-19 infection in comparison to normative controls and chronic pain patients. *Front Public Health.* 2022;10:991572. doi:10.3389/fpubh.2022.991572
- Morrow 2022** Morrow AJ, Sykes R, McIntosh A, et al. A multisystem, cardio-renal investigation of post-COVID-19 illness. *Nat Med.* 2022;28(6):1303-1313. doi:10.1038/s41591-022-01837-9
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/02/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.
- Naik 2022** Naik H, Shao S, Tran KC, et al. Evaluating fatigue in patients recovering from COVID-19: validation of the fatigue severity scale and single item screening questions. *Health Qual Life Outcomes.* 2022;20(1):170. doi:10.1186/s12955-022-02082-x
- NFZ 1/2022/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 1/2022/DSOZ z dnia 3. stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NFZ 14/2022/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 14/2022/DSOZ z dnia 3. lutego 2022 r., zmieniające zarządzenie w sprawie zasad sprawozdawania oraz warunków rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- NFZ 35/2022 DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 35/2022/DSOZ z dnia 28. marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie zasad sprawozdawania oraz warunków rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19
- NFZ 41/2022/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 41/2022/DSOZ z dnia 31. marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NFZ 7/2023/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 7/2023/DSOZ z dnia 10. stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką.
- NICE 2022** Therapeutics for people with COVID-19 [ID4038]. Assessment Report. Online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10936/documents>; data dostępu: 9 listopada 2022 r.
- O'Mahoney 2023** O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2023;55:101762. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101762
- Oksuz 2021** Oksuz E, Malhan S, Gonen MS, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Remdesivir Treatment in COVID-19 Patients Requiring Low-Flow Oxygen Therapy: Payer Perspective in Turkey. *Adv Ther*. 2021;38(9):4935-4948. doi:10.1007/s12325-021-01874-9
- Palus 2022** Palus DK, Gołębiewska ME, Piątek O, et al. Analysing COVID Treatment Outcomes in Dedicated Wards at a Large University Hospital in Northern Poland. A Result-Based Observational Study. *Public and Global Health*; 2022. doi:10.1101/2022.07.07.22277395
- Pitman 2012** Pitman R., Fisman D., Zaric GS., Postma M., Kretzschmar M., Edmunds J., Brisson M. Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group–5. *Med Decis Making* 2012;32:712–721
- Rafia 2022** Rafia R, Martyn-St James M, Harnan S, Metry A, Hamilton J, Wailoo A. A Cost-Effectiveness Analysis of Remdesivir for the Treatment of Hospitalized Patients With COVID-19 in England and Wales. *Value Health*. 2022;25(5):761-769. doi:10.1016/j.jval.2021.12.015
- Rosa 2023** Rosa RG, Cavalcanti AB, Azevedo LCP, et al. Association between acute disease severity and one-year quality of life among post-hospitalisation COVID-19 patients: Coalition VII prospective cohort study. *Intensive Care Med*. Published online January 3, 2023. doi:10.1007/s00134-022-06953-1
- Sandmann 2021** Sandmann FG, Davies NG, Vassall A, et al. The potential health and economic value of SARS-CoV-2 vaccination alongside physical distancing in the UK: a transmission model-based future scenario analysis and economic evaluation. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):962-74.
- Sandmann 2022** Sandmann FG, Tessier E, Lacy J, et al. Long-Term Health-Related Quality of Life in Non-Hospitalized Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases With Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in England: Longitudinal Analysis and Cross-Sectional Comparison With Controls. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(1):e962-e973. doi:10.1093/cid/ciac151
- Savinkina 2022** Savinkina A, Paltiel AD, Ross JS, Gonsalves G. Population-Level Strategies for Nirmatrelvir/Ritonavir Prescribing—A Cost-effectiveness Analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022;9(12):ofac637. doi:10.1093/ofid/ofac637
- Sheinson 2021** Sheinson D, Dang J, Shah A, et al. A Cost-Effectiveness Framework for COVID-19 Treatments for Hospitalized Patients in the United States. *Adv Ther*. 2021;38(4):1811-31.
- Sigfrid 2021** Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2021;8:100186. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100186

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- Soh 2022** Soh HS, Cho B. Long COVID-19 and Health-Related Quality of Life of Mild Cases in Korea: 3-Months Follow-up of a Single Community Treatment Center. *J Korean Med Sci.* 2022;37(46):e326. doi:10.3346/jkms.2022.37.e326
- Stachura 2021** Stachura T, Celejewska-Wójcik N, Polok K, et al. A Clinical Profile and Factors Associated with Severity of the Disease Among Polish Patients Hospitalized Due to COVID-19—An Observational Study. *Advances in Respiratory Medicine.* 2021;89(2):124-134. doi:10.5603/ARM.a2021.0035
- Tarazona 2022** Tarazona V, Kirouchena D, Clerc P, Pinsard-Laventure F, Bourrion B. Quality of Life in COVID-19 Outpatients: A Long-Term Follow-Up Study. *JCM.* 2022;11(21):6478. doi:10.3390/jcm11216478
- Terlecki 2021** Terlecki M, Wojciechowska W, Klocek M, et al. Association between cardiovascular disease, cardiovascular drug therapy, and in-hospital outcomes in patients with COVID-19: data from a large single-center registry in Poland. *Kardiol Pol.* 2021;79(7-8):773-780. doi:10.33963/KP.15990
- TLV 2022** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av Paxlovid för behandling av covid-19. Publicerad 13 september 2022.
Dostęp online pod adresem: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2022-09-13-halsoekonomisk-bedomning-av-paxlovid-for-behandling-av-covid-19.html?query=paxlovid>
Data ostatniego dostępu: 14. 02.2023 r.
- Trejnowska 2022** Trejnowska E, Drobiński D, Knapik P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome in Poland: a multicenter cohort study. *Crit Care.* 2022;26(1):97. doi:10.1186/s13054-022-03959-5
- Tyszko 2022** Tyszko M, Lipińska-Gediga M, Lemańska-Perek A, Kobylińska K, Gozdzik W, Adamik B. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients. *Pathogens.* 2022;11(12):1526. doi:10.3390/pathogens11121526
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Vekaria 2021** Vekaria B, Overton C, Wiśniowski A, et al. Hospital length of stay for COVID-19 patients: Data-driven methods for forward planning. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):700. doi:10.1186/s12879-021-06371-6
- Wai 2022** Wai AKC, Chan CY, Cheung AWL, et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *The Lancet Regional Health - Western Pacific.* 2023;30:100602. doi:10.1016/j.lanwpc.2022.100602
- Wojciechowska 2022** Wojciechowska W, Terlecki M, Klocek M, et al. Impact of Arterial Hypertension and Use of Antihypertensive Pharmacotherapy on Mortality in Patients Hospitalized due to COVID-19: The CRACoV-HHS Study. *Hypertension.* 2022;79(11):2601-2610. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19575
- Wong 2022** Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022; 22:1681–93. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00507-2
- Yip 2022** Yip CFAL, Grace CY, Lai M, et al. Impact of the use of oral antiviral agents on the risk of hospitalization in community COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2022: ciac687. doi: 10.1093/cid/ciac687