

Analiza Problemu Decyzyjnego

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]
[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.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 COVID-19 (ICD-10: U07.1).....	15
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	17
2.2.1 Warianty SARS-CoV-2.....	19
2.3 Rozpoznanie	22
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	27
2.5 Obraz kliniczny.....	33
2.6 Epidemiologia	35
2.7 Leczenie COVID-19	39
2.7.1 Wytyczne kliniczne	44
2.7.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	45
2.7.1.1.1 Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych	45
2.7.1.1.2 Algorytm terapeutyczny opracowany przez AOTMiT i Zespół Ekspertów.....	49
2.7.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	51
2.7.1.2.1 World Health Organisation	51
2.7.1.2.2 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID).....	52
2.7.1.2.3 Infections Diseases Society of America.....	54
2.7.1.2.4 National Institutes of Health.....	55
2.7.1.2.5 Wytyczne brytyjskie	56
2.7.1.2.6 Wytyczne niemieckie	62
2.7.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	63
2.7.2 Finansowanie leczenia COVID-19 w Polsce	68
2.7.2.1 Leczenie finansowane w placówkach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ).....	68
2.7.2.1 Leczenie finansowane w szpitalach tradycyjnych i tymczasowych	69
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	72
2.9 Wpływ choroby na jakość życia	78
2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	80

3	Wybór populacji docelowej.....	82
4	Liczebność populacji docelowej	86
5	Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)	90
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	92
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	100
6	Rekomendacje agencji HTA.....	101
6.1	Rekomendacje AOTMiT	101
6.2	Rekomendacje zagraniczne	101
7	Dobór komparatorów.....	107
8	Dobór punktów końcowych	112
9	Zakres analiz.....	114
9.1	Analiza kliniczna.....	114
9.2	Analiza ekonomiczna	116
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	117
10	Załączniki.....	119
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń i dowodów naukowych w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.....	119
10.2	Definicje grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg organizacji HTA/dokumentów refundacyjnych.....	120
10.3	Wkład autorów w opracowanie raportu	127
	Spis Tabel	128
	Spis Wykresów	130
	Piśmiennictwo	131

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DEGAM	<i>German College of General Practitioners and Family Physicians</i>
DGI	<i>German Society for Infectious Diseases</i>
DGIIN	<i>German Society for Medical Intensive Care and Emergency Medicine</i>
DGP	<i>German Society for Pneumology and Respiratory Medicine</i>
DIVI	<i>German Interdisciplinary Association for Intensive Care and Emergency Medicine</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IDSA	<i>Infections Diseases Society of America</i>
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</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

PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTELChZ	Polskie Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SpO₂	Wysycenia (saturacja) tlenem hemoglobiny krwi tętniczej
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

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 opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego 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 refundacji aptecznej.

Problem zdrowotny

Choroba COVID-19 jest wywoływana przez wirus RNA: SARS-CoV-2. Transmisja SARS-CoV-2 zachodzi głównie bezpośrednio między ludźmi, zwykle podczas bliskiego kontaktu, drogą kropelkową, ale prawdopodobnie także drogą powietrzną. Zakażeni ludzie są najbardziej zakaźni przeciętnie w ciągu pierwszych 7-10 dni od infekcji, gdy poziomy wirusowego RNA w materiale z górnych dróg oddechowych są największe, a cząsteczki wirusa zdolne do zakażenia najłatwiej wykrywalne. Nowsze dane dotyczące wariantu Omikron sugerują, że szczyt zakaźności przypada w jego przypadku wcześniej, tj. 3 do 6 dni po wystąpieniu objawów.

Przebieg zakażenia może być zróżnicowany. W postaci łagodnej bezobjawowy lub skąpoobjawowy, w postaci umiarkowanej z objawami tj. gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, kaszel i duszność, kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc z $\text{SpO}_2 \geq 94\%$.

Postać ciężka charakteryzuje się pogorszeniem wydolności oddechowej i wymiany gazowej ($\text{SpO}_2 < 90\%$), z ostrymi objawami zajęcia układu oddechowego bez objawów ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej ani zaburzeń świadomości. W postaci ciężkiej/krytycznej dochodzi do rozwoju ARDS i/lub upośledzenia innych funkcji życiowych.

Ciężki przebieg COVID-19 może wystąpić u zdrowych pacjentów w każdym wieku, jednak przeważnie występuje u osób z czynnikami ryzyka tj. wiek ≥ 65 lat, astma lub inna przewlekła choroba płuc, nowotwór złośliwy, przewlekła choroba nerek lub wątroby, choroby neurologiczne cukrzyca, upośledzanie odporności lub stosowanie leków immunosupresyjnych, ciąża, palenie.

Czas do wyzdrowienia jest zmienny i zależy w szczególności od wieku, zaszczepienia, chorób współistniejących oraz ciężkości choroby. Większość osób po przebyciu COVID-19 wraca w pełni do zdrowia w ciągu 1-2 tyg. U 10-20% chorych przez >3 tyg. od zachorowania utrzymują się złe samopoczucie oraz różnorodne objawy, m.in. duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, kaszel, ale także zaburzenia neuropoznawcze, depresja, ból głowy, objawy ze strony przewodu pokarmowego, narządu ruchu i zmysłów, zespół suchości, ból stawów, ból mięśni, wypadanie włosów. U 1-3% osób dolegliwości utrzymują się >12 tyg.

Oceniana interwencja

Lek Paxlovid zawiera dwie substancje czynne: nirmatrelwir oraz rytonawir. Nirmatrelwir jest inhibitorem głównej proteazy (Mpro; określanej również jako 3CLpro lub nsp5) wirusa SARS-CoV-2, który poprzez zahamowanie jej działania

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

uniemożliwia replikację wirusa. Z kolei rytonawir jest inhibitorem proteazy HIV1 i inhibitorem CYP3A. Zahamowanie działania CYP3A przez rytonawir spowalnia metabolizm nirmatrelawiru, a tym samym zapewnia jego zwiększone stężenie w osoczu.

Zalecane dawkowanie to 300 mg (dwie tabletki o mocy 150 mg) nirmaltrewiru oraz 100 mg (jedna tabletka o mocy 100 mg) rytonawiru, przyjmowane jednocześnie, doustnie co 12 godzin przez 5 dni. Paxlovid należy podać jak najszybciej po rozpoznaniu COVID-19 i w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów. Zaleca się ukończenie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia, nawet jeśli pacjent wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu COVID-19 po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Paxlovid.

Dobór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek Paxlovid wskazany jest w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (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.

Do badania *EPIC-HR* włączano dorosłych pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2. U chorych początek wymienionych poniżej objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z COVID-19 musiał wystąpić w okresie 5 dni przed randomizacją i co najmniej jeden objaw docelowy specyficzny dla COVID-19 był obecny w dniu randomizacji (wyróżniony pogrubioną czcionką) (*Hammond 2022*): **kaszel, duszność lub trudności w oddychaniu, gorączka (udokumentowana temperatura >38 °C lub subiektywne objawy [np. uczucie gorączki]),**

dreszcze lub drżenia, osłabienie (brak energii lub zmęczenie), bóle mięśni lub ciała, biegunka, nudności, wymioty, ból głowy, zapalenie gardła, zatłokany nos lub katar, uczucie gorączki, utrata węchu, utrata smaku.

W badaniu rejestracyjnym *EPIC-HR* jako osoby o zwiększonym ryzyku progresji do ciężkiej postaci COVID-19 traktowano pacjentów z co najmniej jedną z wymienionych cech: cukrzycą, nadwagą (BMI > 25 kg/m²), przewlekłą chorobą płuc (w tym astmą), przewlekłą chorobą nerek, palących tytoń, chorobą immunosupresyjną lub leczonych immunosupresyjnie, chorobą układu krążenia, nadciśnieniem tętniczym, niedokrwistością sierpowatokrwinkową, zaburzeniami neurorozwojowymi, czynnym nowotworem, zależnością od medycznych rozwiązań technologicznych albo, niezależnie od chorób współistniejących w wywiadzie, w wieku 60 lat i powyżej (*ChPL Paxlovid 2023, Hammond 2022*).

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Paxlovid ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie 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);

- Choroby sercowo-naczyniowe: zawał serca, udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA), niewydolność serca, dławica piersiowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszczepione 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 analizach jest zasadniczo zgodna z populacją ITT (z ang. *intent to treat*) badania rejestracyjnego *EPIC-HR*, przy czym kryteria wysokiego ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 określone we wnioskowanym wskazaniu są bardziej precyzyjne i restrykcyjne niż w badaniu rejestracyjnym. Kryteria te są tak sformułowane, by refundacja leku Paxlovid dotyczyła populacji o najwyższym i precyzyjnie zdefiniowanym ryzyku progresji do ciężkiej postaci COVID-19, tj. osób z 3 współwystępującymi czynnikami ryzyka (przewlekłą chorobą płuc, chorobą sercowo-naczyniową, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek lub otyłością – dorosłych bez względu na wiek) lub starszych osób (≥ 65 lat) z dwoma

współistniejącymi czynnikami ryzyka (wskazanymi uprzednio), lub osób dorosłych o szczególnym ryzyku progresji, tj. z niedoborami odporności lub przewlekłe stosującymi immunosupresanty; lub z aktywną chorobą nowotworową. Należy podkreślić, że w badaniu *EPIC-HR* wykazano istotną statystycznie i podobną skuteczność leku Paxlovid bez względu na rodzaj czynników ryzyka czy liczbę współwystępujących czynników ryzyka, niemniej efekt bezwzględny leczenia będzie najbardziej wyrażony wśród osób o najwyższym liczbowo ryzyku progresji, czyli w grupach wskazanych przez kryteria refundacyjne.

Dodatkowo ze względu na charakter refundacji w polskich warunkach w ramach niniejszego wniosku (lista apteczna) należy włączać badania, gdzie leczenie preparatem Paxlovid jest rozpoczynane w warunkach ambulatoryjnych. Umożliwi to ocenę jednej z głównych korzyści leku polegającą na zmniejszaniu ryzyka hospitalizacji, co będzie zgodne z analizowanym problemem decyzyjnym. Oczywiście kontynuacja leczenia w warunkach szpitalnych nie powinna powodować wykluczenia badania, gdyż zgodnie z zapisem ChPL: zaleca się ukończenie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia, nawet jeśli pacjent wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu COVID-19 po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Paxlovid.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu chorych na COVID-19 objawowych, z chorobą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu choroby należy przede wszystkim zastosować leczenie przeciwwirusowe – będącą przedmiotem wniosku terapią złożoną nirmatrelwir + rytonawir oraz remdesiwirem lub

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

molnupirawirem. W dalszej kolejności eksperci wskazują na możliwość leczenia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych (tj. kasirivimab/imdewimab, sotrowimab czy bebtelovimab), jednocześnie wskazując na ich zmniejszoną skuteczność w leczeniu zakażeń wywołanych przez niektóre z wariantów wirusa SARS-CoV-2.

Według informacji opublikowanych przez Ministerstwo Zdrowia w Polsce istniała możliwość prowadzenia finansowanej ze środków publicznych terapii molnupirawirem i remdesiwirem. Oba leki udostępniane były placówkom medycznym podstawowej opieki zdrowotnej nieodpłatnie w ramach dostaw z Rządowej Agencji Rezerw Strategicznych, po złożeniu zamówienia w Systemie Dystrybucji Szczepionek (MZ 2022, MZ *Lagevrio 2022*, MZ *Lagevrio 2022a*). Przedstawione informacje wskazują, że leczenie przeciwwirusowe COVID-19 w warunkach polskich mogło być prowadzone wyłącznie na drodze pozyskania leku remdesiwir i molnupirawir, co niewątpliwie wpłynęło na zmniejszenie liczby chorych otrzymujących lek. Wypowiedzi przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia wskazują ponadto, że „*zainteresowanie gabinetów POZ lekami było nikłe*” a „*zasoby leków są wysokie*”, w związku z czym „*rząd zrezygnował z zakupu molnupirawiru*” (MZ *Lagevrio 2022b*). Fakt ten wskazuje jasno, że pomimo stworzenia takiej możliwości placówkom POZ leki te nie były w rzeczywistości podawane na szeroką skalę, a więc nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej. Z uwagi na powyższe leczenie przeciwwirusowe molnupirawirem i remdesiwirem nie stanowi właściwego komparatora w ramach niniejszych analiz (nie podlegają także refundacji aptecznej). Dodatkowo, CHMP przy EMA dnia 24 lutego 2023 r. wydała odmowną decyzję o rejestracji lek Lagevrio w leczeniu pacjentów z COVID-19 niewymagających tlenoterapii i ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ciężkiego przebiegu choroby.

Decyzję podjęto z uwagi na niemożność wykazania korzyści klinicznej w rozpatrywanej populacji (CHMP EMA *Lagevrio 2023*, CHMP EMA *Lagevrio 2023a*), co pozwala domniemywać, że molnupirawir nie będzie mógł być stosowany w rozpatrywanej populacji.

Zgodnie z obowiązującymi zalecaniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w przypadku pacjentów w pierwszym stadium choroby (tj. chorych skąpoobjawowych z $SpO_2 \geq 94\%$, a więc nie wymagających tlenoterapii i hospitalizacji) jako leczenie wspomagające do leczenia przeciwwirusowego można zastosować: budezonid w formie wziewnej, leki przeciwgorączkowe, leki przeciwkaszlowe w przypadku występowania uporczywego kaszlu, zapewnienie odpowiedniego poziomu nawodnienia pacjenta i spoczynek. Dodatkowo, chorym przewlekle unieruchomionym i z innymi wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej niezwiązanymi z COVID-19 można podawać heparyny drobnocząsteczkowe. Antybiotyki i leki przeciwgrypowe są na ogół przeciwwskazane, do czasu stwierdzenia koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy. Ponadto u wszystkich chorych wskazane jest monitorowanie saturacji tlenowej (PTELChZ 2022).

Należy przyjąć, że wspomniane leczenie wspomagające dedykowane objawowym chorym na COVID-19 niewymagającym tlenoterapii i hospitalizacji stanowi rzeczywistą praktykę kliniczną stosowaną w warunkach polskich. Tym samym właściwym komparatorem dla terapii złożonej nirmatrelwir + rytonawir jest najlepsze leczenie standardowe (SoC, z ang. *standard of care*) ± placebo (PBO) w celu utrzymania zaślepienia interwencji w badaniach z randomizacją.

Jednocześnie należy pamiętać, że jak dotąd nie opracowano ujednoczonego, międzynarodowego schematu postępowania w ramach SoC, a praktyka kliniczna w jego obrębie może różnić

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

się pomiędzy poszczególnymi państwami. Sytuacja ta będzie miała więc odzwierciedlenie w prowadzonych próbach klinicznych, zwłaszcza w przypadku badań obserwacyjnych, bez randomizacji.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (Higgins 2022).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli (w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzonym zakażeniem COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii z powodu COVID-19, i u których występuje zwiększone

ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19; pacjenci rozpoczynający leczenie w trybie ambulatoryjnym;

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – nirmatrelwir + rytonawir, stosowany zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Paxlovid 2023*);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – najlepsze leczenie standardowe (SoC) \pm placebo (PBO);
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)**: zgony bez względu na przyczynę; zgony z powodu COVID-19; hospitalizacje z powodu COVID-19; hospitalizacje bez względu na przyczynę; hospitalizacje na oddziale intensywnej terapii (z powodu COVID-19, ogółem); wizyty na SOR (z powodu COVID-19, ogółem); konieczność zastosowania tlenoterapii; konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej; objawy COVID-19; progresja choroby do ciężkiej postaci COVID-19; złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia chorobowe; wirus SARS-CoV-2; nawrót choroby (nawrót wirusii SARS-CoV-2, nawrót objawów COVID-19, hospitalizacje z powodu nawrotu, zgony z powodu nawrotu), czas do nawrotu; jakość życia; bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; badania bez randomizacji z grupą kontrolną; badania obserwacyjne, w tym badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej (bez względu na obecność grupy kontrolnej ani jej rodzaj – w przypadku niewłaściwej grupy kontrolnej z badań opisywano tylko kohortę NIR+RIT), do

których włączono >100 pacjentów leczonych NIR+RIT (dotyczy badań obserwacyjnych) oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników pełnotekstowych badań.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Paxlovid w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Paxlovid w ramach refundacji aptecznej, analizę należy przeprowadzić z

perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Paxlovid w ramach wnioskowanych warunków objęcia refundacją apteczną powinna uwzględnić dwa alternatywne

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

scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach refundacji aptecznej w populacji chorych na COVID-19.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Paxlovid. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Paxlovid. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (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 ramach refundacji aptecznej.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 COVID-19 (ICD-10: U07.1)

COVID-19 jest chorobą zakaźną wywoływaną przez wirus RNA należący do beta-koronawirusów – SARS-CoV-2 (koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2), wcześniej odnoszono się do niego jako 2019-nCoV (Rymer 2021, McIntosh 2022).

Chorobie COVID-19 oraz powiązanim z nią stanom przypisano klasyfikację ICD-10 spośród kodów specjalnego przeznaczenia (rozdziały U00-U85). Potwierdzone zakażenie COVID-19 oznacza się kodem U07.1. Kody ICD-10 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
U07.1	COVID-19, wirus potwierdzony testem laboratoryjnym
U07.2	COVID-19, wirus niepotwierdzony testem laboratoryjnym
O08	Historia przebiegu COVID-19
O08.9	Historia przebiegu COVID-19, nieokreślona
U09	Stan po COVID-19
U09.9	Stan po COVID-19, nieokreślony
U10	Wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19
U10.9	Wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19, nieokreślony
U11	Potrzeba immunizacji przeciwko COVID-19
U11.9	Potrzeba immunizacji przeciwko COVID-19, nieokreślony
U12	Szczepionki przeciwko COVID-19 wywołujące działania niepożądane w trakcie leczenia

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

ICD-10	Rozpoznanie
U12.9	Szczepionki przeciw COVID 19 wywołujące działania niepożądane, nieokreślone

Kody ICD-11 powiązane z chorobą COVID-19 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 (ICD-11 2023).

ICD-11	Rozpoznanie
RA01	COVID-19
RA01.0	COVID-19, wirus potwierdzony testem laboratoryjnym
RA01.1	COVID-19, wirus niepotwierdzony testem laboratoryjnym
RA02	Stan chorobowy po COVID-19
RA03	Wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19
QC01.9	Potrzeba immunizacji przeciwko COVID-19
QC42.0	Stan po COVID-19

Klasyfikacja ICD-11 zawiera dodatkowe kody oznaczające poszczególne warianty SARS-CoV-2, pokazano je w poniższej tabeli.

Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 – warianty SARS-CoV-2 (ICD-11 2023).

ICD-11	Kraj pochodzenia	Oznaczenie
XN109	-	SARS-CoV-2
XN0HL	Zjednoczone Królestwo	Alfa
XN4Q7	Republika Południowej Afryki	Beta
XN5BQ	Brazylia	Gamma
XN8V6	Indie	Delta
XN1GK	USA	Epsilon
XN3ZE	Brazylia	Dzeta
XN2V4	-	Eta
XN4Q1	Filipiny	Theta
XN3UD	USA	Jota
XN9LB	Indie	Kappa
XN6AM	Peru	Lambda
XN39J	Kolumbia	My
XN161	-	Omikron

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

2.2 Etiologia i patofizjologia

Choroba COVID-19 jest wywoływana przez wirus RNA: SARS-CoV-2. W celu wnikięcia do komórki wirus łączy się za pomocą glikoproteiny tworzącej „kolce” otoczki (białko S) z konwertazą angiotensyny typu 2. Komórkowa proteaza serynowa TMPRSS2 również wydaje się grać ważną rolę w procesie wnikięcia do komórki. Jako pierwsze wirus atakuje komórki nabłonka błony śluzowej jamy nosowej. SARS-CoV-2 replikuje w miejscu wnikięcia, osoba zakażona jest już zakaźna, ale odpowiedź immunologiczna jest jeszcze ograniczona; brak jest objawów klinicznych. Następnie wirus przedostaje się do górnych dróg oddechowych, ujawnia się odpowiedź immunologiczna, pojawiają się objawy kliniczne (gorączka, kaszel). Infekcja SARS-CoV-2 wywołuje zarówno odpowiedź humoralną, tj. produkcję przeciwciał, oraz komórkową. U osób, u których nie doszło do zwalczania zakażenia w tej fazie, w dalszej kolejności proces chorobowy obejmuje płuca, gdzie wirus zakaża pneumocyty, które w odpowiedzi na zakażenie wydzielają szereg cytokin. Prawdopodobnie możliwe jest również bezpośrednie wnikięcie wirusa do płuc poprzez zainhalowanie skażonego powietrza z pominięciem wcześniejszego zakażenia górnych dróg oddechowych. U większości zakażonych wirus aktywnie replikuje się do ok. 10. dnia, a faza dysfunkcji immunologicznej występuje od 8. do 14. dnia lub dłużej. Za zmiany patologiczne w układzie oddechowym odpowiada reakcja układu odpornościowego na zakażenie. Jednym z głównych mechanizmów rozwoju zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, z ang. *acute respiratory distress syndrome*) jest niekontrolowana ogólnoustrojowa reakcja zapalna, rozwijająca się w wyniku uwolnienia dużych ilości cytokin prozapalnych i chemokin przez komórki odpornościowe w odpowiedzi na antygeny wirusa (tzw. burza cytokinowa). Wirus może też zakażać inne komórki, w tym komórki nabłonka dróg oddechowych i jelit, śródbłonek, kardiomiocyty, komórki nabłonkowe dróg żółciowych, makrofagi pęcherzyków płucnych, komórki Sertolego, komórki sustentakularne nabłonka węchowego (Rymer 2021, McIntosh 2023).

Transmisja SARS-CoV-2 zachodzi głównie bezpośrednio między ludźmi. Przyjmuje się, że zachodzi to przeważnie podczas bliskiego kontaktu (tj. w odległości do 6 stóp/2 metrów) drogą kropelkową, ale prawdopodobnie także drogą powietrzną (szczególnie przy procedurach medycznych związanych z powstawaniem aerozolu) i drogą kontaktową (dowody dla tej drogi transmisji są skąpe; przyjmuje się, że zainfekowane powierzchnie nie są znaczącą drogą transmisji). Poza placówkami opieki medycznej transmisja wirusa drogą powietrzną może wystąpić w szczególnych okolicznościach, np. w zatłoczonych, źle wentylowanych i zamkniętych pomieszczeniach. Materiałem zakaźnym jest wydzielina dróg oddechowych; do zakażenia może dojść, gdy wydzielina zawierająca cząsteczki wirusa znajdzie się w kontakcie z błonami śluzowymi; brak jest dowodów, by do transmisji mogło dochodzić poprzez inne powierzchnie, np. otarcie skóry. SARS-CoV-2 może się znajdować również w kale, moczu, łzach i nasieniu,

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

ale nie potwierdzono transmisji z udziałem tych materiałów biologicznych. Na początku choroby wirus może być również obecny we krwi, jednak dotychczas nie stwierdzono zakażenia drogą krwiopochodną. Rezerwuar stanowią przede wszystkim zakażeni ludzie, choć możliwa jest transmisja wirusa pomiędzy różnymi gatunkami, np., pomiędzy ludźmi a psami, kotowatymi, małpami (Rymer 2021, McIntosh 2023). Czynniki ryzyka zakażenia są:

- domowy kontakt z osobą zakażoną,
- bezpośrednia opieka medyczna nad osobą zakażoną,
- kontakt twarzą w twarz lub bezpośredni kontakt fizyczny z osobą zakażoną,
- pozostawanie w zamkniętym pomieszczeniu z osobą zakażoną,
- podróż samolotem lub innym środkiem transportu w bliskiej odległości od osoby z zakażeniem SARS-CoV-2 (Rymer 2021).

Dłuższy kontakt zwiększa ryzyko zakażenia. Choć do zakażeń dochodzi najczęściej wśród domowników, raportowane są także ogniska zakażeń wśród innych zbiorowisk, np. osób razem pracujących. Przyjmuje się, że głównym mechanizmem rozwoju pandemii są zdarzenia, gdy duże grupy zakażeń rozwijają się po kontakcie z jedną osobą zakażoną. Następuje to najczęściej po dłuższym kontakcie grupowym w zamkniętych, zwykle zatłoczonych pomieszczeniach. Ryzyko transmisji przy mniej bezpośrednich kontaktach, np. mijanie się z osobą zakażoną na zewnątrz, nie jest dobrze udowodnione i najprawdopodobniej jest bardzo niskie. Mimo to, wiele osób z COVID-19 twierdzi, że nie miało bliskiego kontaktu z osobą chorą w ciągu tygodni przed postawieniem diagnozy. Wcześniej przyjmowało się, że ryzyko ponownej infekcji SARS-CoV-2 jest niskie, tj. o 80-85% niższe w ciągu 6-9 miesięcy po pierwotnym zakażeniu, choć niektórzy autorzy oszacowali ryzyko reinfekcji w tym okresie na < 1%. Ryzyko reinfekcji wariantem Omikron po zakażeniu innymi wariantami jest jednak wyższe. Ryzyko ponownego zakażenia innym subwariantem Omikron jest nieznane, lecz prawdopodobnie wyższe niż poprzednie oszacowania, z uwagi na mechanizmy unikania odpowiedzi odpornościowej (Rymer 2021, McIntosh 2023).

Wydalanie wirusa jest największe najprawdopodobniej tuż przed wystąpieniem objawów klinicznych i w pierwszych dniach po nim (prawdopodobna zakaźność do 3 dni przed wystąpieniem objawów, maleje po 7 dniach od wystąpienia objawów). Czas trwania zakaźności nie został jednoznacznie określony. Zakażeni ludzie są najbardziej zakaźni przeciętnie w ciągu pierwszych 7-10 dni od infekcji, gdy poziomy wirusowego RNA w materiale z górnych dróg oddechowych są największe, a cząsteczki wirusa zdolne do zakażenia najłatwiej wykrywalne. Większość danych dotyczących okresu zakaźności pochodzi z pierwszego roku pandemii, a nowsze dane dotyczące wariantu Omikron sugerują, że szczyt zakaźności

przypada w jego przypadku później, tj. 3 do 6 dni po wystąpieniu objawów. Wariant Omikron, tak samo jednak jak warianty wcześniejsze, był rzadko wykrywany po 10 dniach od wystąpienia objawów, co sugeruje, że zakażenie po tym okresie jest wciąż mało prawdopodobne. Możliwe jest zakażenie od osoby z bezobjawowym przebiegiem zakażenia, lecz wymaga to dłuższego intensywniejszego kontaktu bez środków ochrony indywidualne. Należy jednak uwzględnić, że osoby bezobjawowe prawdopodobnie mniej izolują się od innych ludzi, a znaczenie ich zakaźności w przebiegu pandemii jest nieznane (Rymer 2021, McIntosh 2023).

Ogółem wirus może być wydalany dłużej przez chorych z ciężkim przebiegiem zakażenia i w stanie immunosupresji (u pacjentów z ciężkim niedoborem odporności nawet przez kilka tygodni). Materiał genetyczny SARS-CoV-2 w drogach oddechowych wykrywa się przeciętnie przez 20 dni, jednak w niektórych przypadkach wydalenie RNA wirusa może się utrzymywać nawet powyżej miesiąca. Wykrycie materiału RNA SARS-CoV-2 nie jest równoznaczne z zakaźnością, ale w przypadku wykrycia antygenu wirusa należy uznać osobę za zakaźną. Dane wskazują, że istnieje próg wykrywanego wirusowego RNA, poniżej którego jest mało prawdopodobne, np. jedno z badań wskazało, że cząsteczki zdolne do infekcji nie były wykrywane w materiale z górnych dróg oddechowych przy poziomie wirusowego RNA $< 10^6$ kopii/ml. (Rymer 2021, McIntosh 2023). Według WHO chorego na COVID-19 można uznać za niezakaźnego, jeśli minęło:

- ≥ 10 dni od zachorowania i dodatkowo 3 dni bez objawów klinicznych choroby, takich jak: gorączka (bez przyjmowania leków przeciwgorączkowych), objawy ze strony układu oddechowego (kaszel, duszność; u niektórych osób może występować kaszel poinfekcyjny trwający dłużej niż okres zakaźności),
- 10 dni od dodatniego wyniku badania w kierunku SARS-CoV-2 u osób zakażonych bezobjawowo (Rymer 2021).

Kryteria te nie dotyczą osób z czynnikami ryzyka wydłużonej replikacji wirusa (np. w trakcie leczenia immunosupresyjnego) (Rymer 2021).

2.2.1 Warianty SARS-CoV-2

Wirus SARS-CoV 2 mutuje, co doprowadza do pojawiania się nowych wariantów, lecz większość mutacji nie powoduje istotnych zmian w funkcji wirusa. Niektóre zmienione wirusy, pojawiające się nagle w populacji o zwiększonej zdolności transmisji lub niekorzystnych implikacjach klinicznych, określa się mianem wariantów wzbudzających obawę (VOC, z ang. *variants of concern*). Warianty te według

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

nomenklatury stosowanej przez WHO nazywa się przy użyciu alfabetu greckiego. Przykładowo do VOC należą warianty:

- Alfa (linia B.1.1.7) – wykryty po raz pierwszy w UK pod koniec 2020 r.; dzięki zdolności transmisji większej o ok. 50-75% stał się wariantem dominującym globalnie do czasu pojawienia się wariantu Delta. Dane co do cięższego przebiegu COVID-19 dla tej linii są niejednoznaczne;
- Beta (linia B.1.351) – wariant ten, znany również pod nazwą 20H/501Y.V2, wykryto początkowo w RPA pod koniec 2020 r. Nigdy nie stał się wirusem dominującym globalnie, jednak wzbudzał obawy ze względu na oporność „kolca” otoczki na przeciwciała po szczepieniu, jak również uzyskane od ozdrowieńców;
- Gamma (linia P.1) – wariant 20J/501Y.V3, po raz pierwszy wykryty w Japonii w grudniu 2020 r. Nigdy nie stał się wirusem dominującym globalnie, charakteryzuje się zwiększoną zdolnością do transmisji i wpływem na odporność;
- Delta (linia B.1.617.2) – wariant wykryty w Indiach w grudniu 2020 r., dominujący globalnie do pojawienia się wariantu Omikron. Wirus ten przenosi się łatwiej niż wariant Alfa, a także zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i hospitalizacji. Charakteryzuje się również zmniejszoną skutecznością szczepienia względem ryzyka wystąpienia objawowej infekcji, lecz nie względem ciężkiego przebiegu COVID-19 i hospitalizacji (*McIntosh 2023*).

Obecnie globalnie dominuje wariant Omikron, po raz pierwszy wykryty w Botswanie, a następnie w RPA w listopadzie 2021 r. Szybko rozprzestrzenił się do innych państw, gdzie powodował nagłe przyrosty wykrywanych przypadków zakażenia. Od wcześniej dominującego wariantu Delta różni się: zwiększoną zdolnością do replikacji, mniejszą podatnością na mechanizmy odpowiedzi humoralnej i wyższym ryzykiem reinfekcji u osób wcześniej zainfekowanych innymi wariantami oraz mniejszą ciężkością wywołanej choroby. Pierwotny wariant Omikron należał do podlinii BA.1, a podwariantem dominującym globalnie został BA.2, choć w niektórych krajach największą liczbę przypadków powodują późniejsze podwarianty BA.2.12.1, BA.4, BA.5. Każda sublinia Omikron różni się od pozostałych określonymi mutacjami „kolca” otoczki (poza BA.4 i BA.5, które mają identyczne „kolce”) (*McIntosh 2023*). W chwili obecnej wzrasta liczba przypadków zachorowań wywołanych podwariantami XBB, medialnie znanymi pod nazwą „kraken”. Podwariant ten powstał w wyniku rekombinacji dwóch lub trzech innych wariantów wirusa. Wyróżnia się obecnie postać XBB.1 oraz XBB.1.5 różniącą się od niego obecnością mutacji *F486P* „kolca” otoczki, która powoduje większą zakaźność, ale jednocześnie mniejszą zdolnością do uniknięcia odpowiedzi immunologicznej (*Mahase 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

Charakterystykę poszczególnych podwariantów Omikron przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka podwariantów wariantu Omikron (McIntosh 2023).

Linie	Zdolność do transmisji	Ciężkość COVID-19	Wpływ na odporność	Aktywność przeciwciał monoklonalnych
BA.1, BA.1.1	Zwiększona w stosunku do wariantu Delta	Zmniejszona w stosunku do wariantu Delta	Istotnie zmniejszona neutralizacja osoczem od ozdowieńców lub osób zaszczepionych dawką standardową (bez dawki <i>booster</i>); zakażenie + szczepienie lub dodanie dawki <i>booster</i> przywraca w pewnym stopniu aktywność neutralizującą	Istotny spadek neutralizacji przez niektóre terapie monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> terapie nieaktywne: bamlanivimab-etesevimab, casirivimab-imegewimab zmniejszona aktywność: tixagewimab, cilgawimab terapie aktywne: sotrowimab, bebtelovimab
BA.2	Zwiększona w stosunku do linii BA.1	Podobna względem linii BA.1	Neutralizacja osoczem zmniejszona podobnie względem linii BA.1	Istotny spadek neutralizacji przez niektóre terapie monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> terapie prawdopodobnie nieaktywne: sotrowimab, casirivimab-imegewimab terapie aktywne: bebtelovimab, tixagewimab-cilgawimab
BA.4, BA.5	Niepewny wpływ na zdolność do transmisji względem innych odmian wariantu Omikron	Wstępne dane sugerują podobną ciężkość przebiegu choroby względem innych odmian wariantu Omikron	Istotnie zmniejszona neutralizacja osoczem od ozdowieńców lub osób zaszczepionych dawką standardową (bez dawki <i>booster</i>); zakażenie + szczepienie lub dodanie dawki <i>booster</i> przywraca aktywność neutralizującą w stopniu mniejszym względem wariantów BA.1 i BA.2 Zmniejszona neutralizacja osoczem ozdowieńców po infekcji BA.1 lub BA.2	Istotny spadek neutralizacji przez niektóre terapie monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> terapie prawdopodobnie nieaktywne: sotrowimab terapie prawdopodobnie aktywne: tixagewimab-cilgawimab terapie aktywne: bebtelovimab

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

Linie	Zdolność do transmisji	Ciężkość COVID-19	Wpływ na odporność	Aktywność przeciwciał monoklonalnych
XBB, XBB.1, XBB.1.5	Zwiększona w stosunku do innych odmian wariantu Omikron	Nieznana; wstępne dane sugerują podobną ciężkość przebiegu choroby względem innych odmian wariantu Omikron	Zmniejszona neutralizacja u osób zaszczepionych w porównaniu do innych wariantów (<i>March 2023</i>).	Istotny spadek neutralizacji przez niektóre terapie monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> terapie prawdopodobnie nieaktywne: tixagewimab-cilgawimab, bebtelowimab

2.3 Rozpoznanie

Definicje na potrzeby nadzoru epidemiologicznego w Polsce wyróżniają następujące kategorie przypadków COVID-19 (definicja z dn. 31.10.2020 r.):

- A – przypadek możliwy, tj. każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (jako przypadek możliwy powinien zostać zaklasyfikowany każdy objawowy przypadek podejrzenia COVID-19 zgłoszony przez lekarza, w którym nie zlecono wykonania badań laboratoryjnych),
- B – przypadek prawdopodobny:
 - każda osoba spełniająca kryterium kliniczne oraz kryterium epidemiologiczne lub
 - każda osoba spełniająca kryterium kliniczne w postaci utraty węchu o nagłym początku i/lub utraty lub zaburzenia smaku o nagłym początku, lub
 - każda osoba spełniająca kryterium diagnostyki obrazowej,
- C – przypadek potwierdzony - każda osoba spełniająca kryterium laboratoryjne przypadku potwierdzonego (*Rymer 2021*).

Poszczególne kryteria służące do identyfikacji przypadków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria stosowane na potrzeby nadzoru nad zakażeniami ludzi nowym koronawirusem COVID-19 (definicja z dn. 31.10.2020 r.) (za: *Rymer 2021*).

Kategoria kryteriów	Opis
Kryteria kliniczne	każda osoba, u której wystąpił co najmniej jeden z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kaszel ▪ gorączka ▪ duszność ▪ utrata węchu o nagłym początku ▪ utrata lub zaburzenia smaku o nagłym początku
Kryterium diagnostyki obrazowej	zmiany w obrazie radiologicznym płuc wskazujące 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

Kategoria kryteriów	Opis
Kryterium laboratoryjne	<p>– wykrycie kwasu nukleinowego SARS-CoV-2 z materiału klinicznego[^]</p> <p>– wykrycie antygeny/antygenów wirusa SARS-CoV-2 z materiału klinicznego</p>
Kryteria epidemiologiczne	<p>każda osoba, która w okresie 14 dni przed wystąpieniem objawów spełniała co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ miała bliski kontakt z osobą, u której stwierdzono zakażenie SARS-CoV-2 (kontakt z przypadkiem potwierdzonym lub prawdopodobnym). Jako bliski kontakt należy rozumieć: <ul style="list-style-type: none"> ○ przebywanie w bezpośredniej bliskości (twarzą w twarz) z osobą chorą, w odległości mniejszej niż 2 m przez ponad 15 min ○ bezpośredni kontakt fizyczny z osobą zakażoną wirusem COVID-19 (np. podanie ręki) ○ bezpośredni kontakt bez środków ochronnych z wydzielinami osoby z COVID-19 (np. dotykane zużytej chusteczki higienicznej, narażenie na kaszel osoby chorej) ○ kontakt na pokładzie samolotu lub innych środków transportu zbiorowego obejmujący osoby zajmujące dwa miejsca (w każdym kierunku) od osoby z COVID-19 ○ osoby towarzyszące w podróży lub sprawujące opiekę nad osobą z COVID-19 ○ członkowie załogi obsługujący sekcję, w której znajduje się chory <p>Uwaga: W przypadku ciężkich objawów u osoby z COVID-19 za bliski kontakt należy uznać wszystkich pasażerów znajdujących się w sekcji lub na pokładzie środka transportu, w której ta osoba przebywała, a w przypadku jej przemieszczania się po środku transportu na całym jego pokładzie.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ personel medyczny lub inna osoba bezpośrednio opiekująca się chorym z COVID-19 lub osoba pracująca w laboratorium bezpośrednio z próbkami osób z COVID-19 bez odpowiedniego zabezpieczenia, lub w przypadku, gdy doszło do uszkodzenia stosowanych środków ochrony osobistej, lub w przypadku stwierdzenia ich nieprawidłowego zastosowania <ul style="list-style-type: none"> ▪ przebywała (jako pensjonariusz) lub była członkiem personelu w placówce opiekuńczej / opieki długoterminowej, w której potwierdzono transmisję COVID-19.

[^] próbki materiału klinicznego z dolnych dróg oddechowych (popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe [BAL], bronchoaspirat, odkrztuszana płwocina) mają większą wartość diagnostyczną niż próbki z górnych dróg oddechowych (np. wymaz z nosogardła); jeżeli to możliwe, należy wykonać sekwencjonowanie.

Według kryteriów przyjętych w Polsce podstawą potwierdzenia przypadku COVID-19 jest identyfikacja czynnika etiologicznego (SARS-CoV-2). Wyróżnia się następujące metody wykrycia obecności wirusa:

- wykrycie materiału genetycznego wirusa (RT-PCR) – podstawowa metoda diagnostyczna, wykrywa szereg genów SARS-CoV-2 (m.in. N, E, S, RdRP, ORF1ab). W Polsce wykrycie pojedynczego genu pozwala na laboratoryjne potwierdzenie przypadku zakażenia. Do analizy wykorzystuje się następujące próbki: aspirat z tchawicy lub płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, nieindukowana płwocina, wymaz z nosowej części gardła, aspirat z nosowej części gardła, wymaz z nosa i gardła. U osób, u których nie jest możliwe pobranie tych materiałów oraz u osób poddawanych wielokrotnym badaniom przesiewowym, dopuszcza się badanie śliny. Czas oczekiwania na wynik powinien wynosić ≤24 h. Jeśli wynik jest nierozstrzygujący, badanie powtarza się po 24–48 h w następujących sytuacjach:

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

- istnieje duże prawdopodobieństwo zakażenia (ocenione na podstawie obrazu klinicznego, obrazu radiologicznego lub wywiadu epidemiologicznego)
- stwierdzono nasilenie objawów klinicznych ze strony układu oddechowego (badanie należy wykonać po 24–48 h od pobrania pierwszej próbki)
- istnieje możliwość pobrania materiału z dolnych dróg oddechowych (pacjent wymagający intubacji).

Nie zaleca się wykonywania badań kontrolnych metodą RT–PCR w celu oceny pod kątem eradykacji wirusa.

- testy antygenowe – wykrywają antygen SARS–CoV–2, zwykle fragment białka powierzchniowego wirusa. Charakteryzują się mniejszą czułością w porównaniu z RT–PCR, co wiąże się z ryzykiem wyników fałszywie ujemnych, ale wynik dodatni wskazuje na aktywne zakażenie. Czas oczekiwania na wynik szybkiego testu jest krótszy niż w przypadku badań RT-PCR i powinien wynosić ≤ 40 min. Przydatność diagnostyczna testów antygenowych zależy od okoliczności wykonywania badania oraz fazy zakażenia. Optymalnym czasem do wykonania szybkiego testu antygenowego jest okres bezpośrednio po wystąpieniu objawów, gdyż zwykle wtedy ładunek wirusa u osoby zakażonej jest największy. Test antygenowy powinno się wykonywać w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów lub 7 dni od ekspozycji. Jeśli czas ekspozycji nie jest znany, badanie trzeba wykonać możliwie najszybciej. Ujemny wynik nie wyklucza zakażenia; w przypadkach, gdy istnieje ryzyko lub podejrzenie zakażenia, wymaga weryfikacji za pomocą badania genetycznego. Eksperti AOTMiT nie zalecają stosowania szybkich testów antygenowych w badaniach przesiewowych ani przed udzieleniem świadczeń medycznych. Dopuszczają natomiast badanie osób bezobjawowych bez wskazań epidemiologicznych, gdy odsetek dodatnich wyników w danej populacji wynosi $\geq 10\%$. Dodatni wynik testu antygenowego należy zweryfikować testem RT-PCR. Należy stosować tylko certyfikowane testy antygenowe o czułości diagnostycznej $\geq 90\%$ i swoistości $\geq 97\%$.
- badania serologiczne – oznaczanie swoistych przeciwciał w klasie IgG metodą ELISA lub jej modyfikacją przy użyciu zwalidowanego testu. Badania serologiczne traktuje się jako uzupełnienie, a nie alternatywę dla badań molekularnych (wyjątek stanowi diagnostyka PIMS–TS). Wskazania do badania serologicznego obejmują:
 - prowadzenie dochodzeń epidemiologicznych i diagnostyka retrospektywna zakażenia SARS–CoV–2
 - ocena stężenia/miana przeciwciał u ozdowieńców oddających osocze do celów terapeutycznych (przeciwciała klasy IgG specyficzne względem białka S wirusa SARS–CoV–2)

- ocena odpowiedzi poszczepiennej u osób z niedoborami odporności lub podczas leczenia immunosupresyjnego (przeciwciała klasy IgG specyficzne względem białka S SARS-CoV-2)
- badania populacyjne.

Dodatni wynik może wskazywać na kontakt z koronawirusem lub szczepienie, nie powinien być wykorzystywany jako podstawa do rozpoznania lub określenia fazy zakażenia SARS-CoV-2. Stwierdzenie serokonwersji lub wzrostu miana przeciwciał w badaniach w odstępie ≥ 2 tyg. U osoby z objawami COVID-19, gdy badanie molekularne dało wynik ujemny, może posłużyć do retrospektywnego potwierdzenia zakażenia SARS-CoV-2 (szczególnie u osób z objawami utrzymującymi się $> 8-14$ dni). Oznaczenie przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w klasach IgG i IgM jest jedną z podstawowych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu PIMS-TS. Nie stosuje się tzw. szybkich testów kasetkowych, ponieważ nie zostały one odpowiednio zwalidowane.

W przypadku wariantu Omikron większość testów genetycznych i antygenowych prawidłowo wykrywa wirusa SARS-CoV-2. Ograniczone dane z małych nieopublikowanych badań sugerują, że badania próbek śliny mogą wykazywać większą czułość dla tego wariantu od próbek pobranych z nosa (*Caliendo 2022*).

W diagnostyce COVID-19 można również wykorzystać badania dodatkowe:

- badania laboratoryjne krwi – w morfologii krwi najczęściej leukopenia z limfopenią, ale może też wystąpić leukocytoza; w chorobie o ciężkim przebiegu zwiększone stężenia CRP i prokalcytoniny (w przeciwieństwie do innych częstych zakażeń wirusowych, co utrudnia różnicowanie z zakażeniem bakteryjnym), dimeru D, IL-6, ferrytyny, troponin sercowych (cTn) oraz zwiększona aktywność LDH i aminotransferaz i kinazy kreatynowej (CK).

Laboratoryjne wykładniki ciężkiego przebiegu COVID-19:

- dimer D >1000 ng/ml,
- CRP >100 mg/l,
- LDH >245 U/l,
- cTn $>2 \times$ górnej granicy normy (GGN),
- CK $>2 \times$ GGN,
- ferrytyna >500 $\mu\text{g/l}$,
- limfopenia $<800/\mu\text{l}$
- badania obrazowe:
 - w RTG klatki piersiowej i TK klatki piersiowej (większa czułość) występują zmiany zwykle obustronne, obwodowe i częściej w płatach dolnych płuc:

- obustronne zaciemnienia typu mlecznego szkła o dystrybucji obwodowej,
 - konsolidacje o dystrybucji obwodowej,
 - zmiany wieloogniskowe w wielu płatach,
 - zaciemnienia linijne,
 - objaw kostki brukowej,
 - objaw odwróconego halo,
 - rzadziej zmiany guzkowe wewnątrzrazikowe (typu drzewa w pączkach), zmiany o dystrybucji centrozrazikowej, zmiany o dominującej dystrybucji wzdłuż pęczków oskrzelowo-naczyniowych, tworzenie jam, powiększenie węzłów chłonnych, płyn w jamie opłucnej.
- USG płuc pozwala na wykrycie zmian w miąższu płuc i ocenę ich dynamiki: pogrubienie linii przegrodowych, częściowe zajęcie przestrzeni powietrznych, całkowite wypełnienie przestrzeni powietrznych płuca położonych podopłucnowo, płyn w jamie opłucnej.
 - echokardiografia – pozwala na ocenę zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego u chorych z zapaleniem mięśnia sercowego w przebiegu COVID–19. Wskazana u chorych z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego i/lub zwiększonym stężeniem troponin sercowych.
- pomiary wysycenia hemoglobiny krwi tętniczej tlenem za pomocą pulsoksymetrii (SpO2) i ocena skali niewydolności narządów związanej z sepsą w skali qSOFA (przedstawiono w tabeli poniżej) w celu oceny ciężkości stanu chorego.

Tabela 6. Skala niewydolności narządów związanej z sepsą (SOFA) (za: Rymer 2021).

Narząd lub układ	Wynik				
	0	1	2	3	4
układ oddechowy					
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) [^]	< 100 (13,3) [^]
krzepnięcie krwi					
liczba płytek, × 10 ³ /μl	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
wątroba					
bilirubinemia, μmol/l (mg/dl)	<20 (1,2)	20–32 (1,2–1,9)	33–101 (2,0–5,9)	102–204 (6,0–11,9)	>204 (12)
układ krążenia [®]	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	dobutamina (jaka- kolwiek dawka) lub dopamina <5	noradrenalina ≤0,1 lub adrenalina ≤0,1 lub dopamina 5,1–15	noradrenalina >0,1 lub adrenalina >0,1 lub dopamina >15

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

Narząd lub układ	Wynik				
układ nerwowy					
skala śpiączki Glasgowd	15	13–14	10–12	6–9	<6
nerki					
kreatyninemia, $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 110 (1,2)	110–170 (1,2–1,9)	171–299 (2,0–3,4)	300–440 (3,5–4,9)	>440 (5,0)
lub diureza, ml/d				lub <500	lub <200

MAP – średnie ciśnienie tętnicze (z ang. *mean arterial pressure*),

^ podczas mechanicznego wspomaganie wentylacji,

@ dawki katecholamin są wyrażone w $\mu\text{g/kg/min}$ i podawane przez ≥ 1 h.

W rozpoznaniu różnicowym COVID-19 należy uwzględnić takie choroby, jak grypa, atypowe zapalenie płuc, bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (MERS), inne choroby wirusowe układu oddechowego (m.in. zakażenie RSV), pneumocystoza, inne przyczyny ARDS (*Rymer 2021*).

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Okres wylegania COVID-19 określono na 2–14 dni (przeciętnie 6 dni, >95% przypadków rozwija się do 11. dnia) (*Rymer 2021*). W przypadku wariantu Omikron (B.1.1.159) okres inkubacji wydaje się być krótszy, z objawami występującymi po ok. 3 dniach (mediana; *McIntosh 2022*).

Definicje postaci COVID-19 w zależności od czasu trwania objawów (wg NICE):

- postać ostra – objawy trwają do 4 tyg. od początku choroby,
- postać przedłużająca się – objawy trwają 4–12 tyg.,
- zespół pocovidowy – objawy, które rozwijają się w trakcie lub po COVID-19 i trwają >12 tyg. oraz nie wynikają z innej choroby (*Rymer 2021*).

Dane literaturowe sugerują, że ok. 30-40% osób zainfekowanych wirusem SARS-CoV-2 nie rozwija objawów klinicznych (zakażenia bezobjawowe), lecz dane te wykazują duże rozbieżności, a definicja osób bezobjawowych różniła się między badaniami (*McIntosh 2022*).

Wśród pacjentów z infekcją objawową może wystąpić całe spektrum ciężkości przebiegu choroby, od łagodnej i skąpoobjawowej do postaci krytycznej z ARDS i wstrząsem septycznym. Klasyfikację ciężkości COVID-19 wg AOTMiT przedstawiono w tabeli 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

Tabela 7. Klasyfikacja ciężkości COVID-19 wg AOTMiT (za: Rymer 2021).

Stopień	Postać	Charakterystyka	Uwagi
1	Łagodna- przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy	bez objawów lub łagodne dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel bez duszności), którym czasem mogą towarzyszyć ból głowy, ból mięśni, nudności, wymioty, biegunka, SpO ₂ >94%, stabilny stan kliniczny	-
2	Umiarkowana – przebieg objawowy bez cech niewydolności oddychania (MEWS <3 pkt)	wyczerpanie, astenia, gorączka >38°C, kaszel i duszność, kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc, bez klinicznych lub laboratoryjnych cech niewydolności oddechowej (SpO ₂ >90 i <94%)	ze względu na ryzyko pogorszenia stanu klinicznego pacjent wymaga monitorowania i działań przyspieszających eliminację zakażenia SARS-CoV-2
3	Ciężka – ciężkie zapalenie płuc z niewydolnością oddychania/pre-ARDS (MEWS 3–4 pkt)	kliniczne i laboratoryjne objawy pogorszenia wydolności oddechowej i wymiany gazowej (duszność, zwiększona częstość oddechów >30/min, SpO ₂ <90%), ostre objawy zajęcia układu oddechowego bez objawów ARDS, wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej ani zaburzeń świadomości w tej fazie opisuje się nieme niedotlenienie (ang. <i>silent hypoxia</i>)	pacjent wymaga ścisłego monitorowania, zwłaszcza między 5. a 7. dniem od wystąpienia pierwszych objawów, w celu ewentualnego zapewnienia intensywnej opieki medycznej mogą wystąpić pozapłucne manifestacje: udar niedokrwieny lub krwotoczny, zakrzepica żył głębokich, zapalenie mózgu, zespół Guillaina i Barrégo, zaburzenia świadomości w przebiegu objęcia procesem chorobowym OUN, napady padaczkowe, choroba niedokrwienna serca, zapalenie mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu serca
4	Bardzo ciężka- ARDS/niewydolność wielonarządowa (MEWS >4 pkt)	pacjent w bardzo ciężkim stanie, z niewydolnością oddychania i upośledzeniem innych funkcji życiowych: ARDS, sepsa/wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządowa	stopnie ciężkości ARDS (wg definicji berlińskiej): <ul style="list-style-type: none"> ▪ – łagodny – 200 mm Hg <PaO₂/FiO₂ ≤300 mm Hg (z PEEP lub CPAP ≥5 cm H₂O, lub u pacjentów niewentylowanych) ▪ – umiarkowany – 100 mm Hg <PaO₂/FiO₂ ≤200 mm Hg (z PEEP ≥5 cm H₂O u pacjentów niewentylowanych) ▪ – ciężki – PaO₂/FiO₂ ≤100 mm Hg (z PEEP ≥5 cm H₂O u pacjentów niewentylowanych) <p>ryzyko incydentów zakrzepowatorowych tętniczych lub żylnych wynosi 31–59%</p>

MEWS – zmodyfikowana punktacja wczesnego ostrzegania (*Modified Early Warning Score*) – punktację przedstawiono w tabeli 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

Tabela 8. Zmodyfikowana punktacja wczesnego ostrzeżenia (MEWS, z ang. *Modified Early Warning Score*) wg AOTMiT, wersja 2.0 (za: *Rymer 2021*).

Parametr	Punktacja						
	3	2	1	0	1	2	3
częstość oddechów (1/min)	-	≤ 8	-	9-14	15-20	21-29	> 29
tętno	-	≤ 40	41-50	51-100	101-110	111-129	>129
skurczowe ciśnienie tętnicze (mm Hg)	≤ 70	71-80	81-100	101-199	-	≥ 200	-
wydalenie moczu (ml/kg/h)	< 10	< 0,5	-	> 0,5	-	-	-
temperatura ciała (°C)	-	≤ 35	35,1-36	36,1-38	38,1-38,5	≥ 38,6	-
objawy neurologiczne	-	-	-	świadomy	reagujący na głos	reagujący na ból	brak reakcji

Większość objawowych infekcji przebiega łagodnie. Dane pochodzące z Chin z pierwszych miesięcy pandemii, obejmujące ok. 44 500 przypadków zakażenia wskazują na następujące częstości poszczególnych postaci choroby:

- postać łagodna (brak lub łagodne zapalenie płuc) – 81% przypadków,
- postać ciężka (duszność, hipoksja lub > 50% zajęcia tkanki płucnej w badaniach obrazowych w ciągu 24-48h) – 14% przypadków,
- postać krytyczna (niewydolność oddechowa, wstrząs lub dysfunkcja wielonarządowa) – 5% przypadków,
- zgon – 2,3% (wszystkie wśród przypadków krytycznych) (*McIntosh 2022*).

Podobnie sugerują dane amerykańskie obejmujące 1,3 milionów przypadków do końca maja 2020 r.: 14% przypadków było hospitalizowanych, 2% chorych była przyjęta do oddziału intensywnej terapii, a 5% zmarło (*McIntosh 2022*).

Należy wskazać, że powyższe dane dotyczące śmiertelności odnoszą się jedynie do znanych przypadków zakażeń SARS-CoV-2. Wiele osób przechodzi infekcję bez- lub skąpoobjawowo i nie zostaje zdiagnozowana, przez co prawdziwy wskaźnik śmiertelności zakażeń (*infection fatality rates*) jest dużo niższy. Oszacowania wskazują, że umiera ok. 0,15-1% osób zakażonych, przy czym występuje istotna heterogeniczność pod względem lokalizacji i grup ryzyka. Według wyników systematycznej analizy wskaźnik śmiertelności zakażeń zależy od wieku pacjenta:

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

- 1 rok – 0,005%,
- 7 lat – 0,002%,
- 15 lat – 0,006%,
- 30 lat – 0,06%,
- 50 lat – 0,4%,
- 70 lat – 2,9%,
- 90 lat – 20% (*McIntosh 2022*).

Mediana wskaźnika spadła z 0,47% w kwietniu 2020 r. do 0,31% w styczniu 2021 r. (*McIntosh 2022*).

Wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów hospitalizowanych jest wyższy. Dane amerykańskie obejmujące 16 000 pacjentów z COVID-19 hospitalizowanych w okresie marzec-grudzień 2020 stwierdziły całkowitą częstość zgonów na poziomie 11,4%, z wahaniami miesięcznymi od 7,1% do 17,1%. Literatura wskazuje, że w trakcie trwania pandemii śmiertelność pacjentów hospitalizowanych spadła, nawet przed powszechnym wdrożeniem szczepień. Powody spadku nie są do końca poznane, potencjalną przyczyną mogą być postępy w opiece nad chorymi z COVID-19 oraz lepsza alokacja zasobów, gdy szpitale nie są przeciążone (*McIntosh 2022*).

Śmiertelność wśród potwierdzonych przypadków COVID-19, ani śmiertelność wśród osób zakażonych nie oddają w pełni ogólnego obciążenia pandemii, które obejmuje także zwiększoną umieralność z innych przyczyn z powodu przeciążenia systemu opieki zdrowotnej, opóźnienia opieki oraz społecznych determinant zdrowia. Analiza zgonów z dowolnej przyczyny z 74 krajów w latach 2020-2021 oraz wcześniejszych 11 lat wykazała globalne nadmierowe zgony wśród wszystkich grup wiekowych na poziomie 120,3 zgonów na 100 000 osób i 18,2 milionów zgonów z powodu pandemii ogółem (*McIntosh 2022*).

Czas do wyzdrowienia jest zmienny i zależy w szczególności od wieku, zaszczepienia chorób współistniejących oraz ciężkości choroby (*McIntosh 2022*). Większość osób po przebyciu COVID-19 wraca w pełni do zdrowia w ciągu 1–2 tyg. U 10–20% chorych przez >3 tyg. od zachorowania utrzymują się złe samopoczucie oraz różnorodne objawy, m.in. duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, kaszel, ale także zaburzenia neuropoznawcze, depresja, ból głowy, objawy ze strony przewodu pokarmowego, narządu ruchu i zmysłów, zespół suchości, ból stawów, ból mięśni, wypadanie włosów. U 1–3% osób dolegliwości utrzymują się >12 tyg. (*Rymer 2021*).

Ciężki przebieg COVID-19 może wystąpić u zdrowych pacjentów w każdym wieku, jednak przeważnie występuje u osób z czynnikami ryzyka. Amerykańskie CDC wymienia następujące czynniki 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

ciężkiego przebiegu COVID-19 (potwierdzone w przynajmniej 1 metaanalizie lub przeglądzie systematycznym, w badaniach obserwacyjnych lub seriach przypadków):

- wiek ≥ 65 lat – ryzyko ciężkiego przebiegu wzrasta z wiekiem; 93% zgonów w przebiegu COVID-19 występuje wśród pacjentów w wieku ≥ 50 lat, a 74% wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat,
- astma,
- nowotwór złośliwy,
- choroba naczyniowo-mózgowa,
- dzieci z określonymi stanami współistniejącymi – dane są skąpe, podwyższone ryzyko obejmuje m. in. pacjentów ze złożonymi zespołami medycznymi (*medical complexity*), schorzeniami genetycznymi, neurologicznymi, metabolicznymi, zastoinową chorobą serca, otyłością, cukrzycą, astmą (i innymi przewlekłymi chorobami płuc), niedokrwistością sierpowatą, immunosupresją,
- przewlekła choroba nerek,
- przewlekła choroba płuc (choroba śródmiąższowa płuc, zatorowość płucna, nadciśnienie płucne, rozstrzenie płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc),
- przewlekła choroba wątroby (marskość, niealkoholowa choroba wątroby, alkoholowa choroba wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby),
- mukowiscydoza,
- cukrzyca typu 1 i 2,
- niepełnosprawności (np. ADHD, mózgowe porażenie dziecięce i inne),
- choroby serca (np. niewydolność serca, choroba wieńcowa, kardiomiopatie),
- HIV,
- zaburzenia zdrowia psychicznego (zaburzenia nastroju, schizofrenia),
- choroby neurologiczne (demencja),
- otyłość, nadwaga,
- brak aktywności fizycznej,
- ciąża, stan po niedawnej ciąży,
- pierwotne niedobory odporności,
- palenie (obecnie lub w przeszłości),
- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, talasemia,
- przeszczep narządu litego lub komórek krwiotwórczych,
- zaburzenia na tle nadużywania substancji,

- gruźlica,
- stosowanie glikokortykosteroidów lub innych immunosupresantów (*McIntosh 2022*).

Agencja CDC wymienia także możliwe czynniki ryzyka, dane co do których nie są jednoznaczne (potwierdzone w przynajmniej 1 metaanalizie lub przeglądzie systematycznym, lecz inne badania wykazały inne wnioski):

- niedobór alfa-1 antytrypsyny,
- dysplazja oskrzelowo-płucna,
- WZW B, WZW C,
- nadciśnienie tętnicze (*McIntosh 2022*).

Wśród innych czynników ryzyka wymienia się także tło społeczno-ekonomiczne, płeć, czynniki genetyczne, wyższy poziom wirusowego RNA w wydzielinie górnych dróg oddechowych (dane niejednoznaczne) oraz określone nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych:

- limfopenia,
- trombocytopenia,
- podwyższony poziom enzymów wątrobowych,
- podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej,
- podwyższone parametry stanu zapalnego i cytokin prozapalnych,
- podwyższone poziomy D-dimerów (> 1 µg/ml),
- wydłużony czas protrombinowy,
- podniesione stężenie troponin,
- podniesiony poziom fosfokinazy kreatynowej,
- ostre uszkodzenie nerek (*McIntosh 2022*).

Czynnikiem znacząco obniżającym ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 oraz zgonu są szczepienia ochronne (*McIntosh 2022*).

Do ciężkich powikłań zakażenia SARS-CoV-2 należą także: zaburzenia neurologiczne (w tym encefalopatia, neuropatie, poinfekcyjne zapalenie mózgu, zespół Guillaina i Barrégo, uogólnione mioklonie, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii [PRES]), zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, powikłania o podłożu zapalnym i autoimmunizacyjnym (*Rymer 2021*).

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 prowadzonym na terenie USA wśród 236 589 chorych z COVID-19 zdiagnozowanym w warunkach poza szpitalnych w okresie od maja do grudnia 2020 r. (a więc przed wprowadzeniem szczepień) 7 692 chorych wymagało późniejszej hospitalizacji z powodu COVID-19. Wśród nich dominowali pacjenci z ≥ 1 czynnikiem ryzyka progresji do ciężkiej postaci choroby (wiek ≥ 65 lat, przebyta choroba nowotworowa, przewlekła choroba nerek, przewlekłe choroby płuc, otępienie lub inne schorzenia neurologiczne, cukrzyca (typ 1 lub typ 2), zespół Downa, choroba sercowo-naczyniowa, zakażenie wirusem HIV, nadciśnienie, niedobory odporności/stan upośledzenia odporności, choroba wątroby, otyłość, ciąża i niedawna ciąża, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa lub talasemia, palenie (obecnie lub w wywiadzie), przeszczep narządu litego lub komórek macierzystych krwi, udar lub choroba naczyń mózgowych oraz zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych) – stanowili oni aż 93,38 % (Scott 2022).

Ciężkim powikłaniem COVID-19 u dzieci, które może również wystąpić u młodych dorosłych, jest PIMS-TS (wieloukładowy zespół zapalny u dzieci po przechorowaniu COVID-19 [z ang. *pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*]). Objawy PIMS-TS pojawiają się 2–4 tyg. po zakażeniu (również o łagodnym przebiegu). Zawsze występuje gorączka trwająca kilka dni, ponadto mogą wystąpić: ból brzucha, wymioty, biegunka, osutka, zapalenie spojówek, zaczerwienienie i wysychanie czerwieni wargowych, język truskawkowy, obrzęk rąk i stóp, znaczne osłabienie, powiększenie węzłów chłonnych, ból głowy, ból gardła. Obraz kliniczny może przypominać chorobę Kawasaki, z powstawaniem tętniaków tętnic wieńcowych. U dorosłych stwierdza się zwiększone wartości wskaźników stanu zapalnego oraz dysfunkcję wielonarządową (w tym serca), natomiast układ oddechowy nie jest objęty procesem chorobowym lub zmiany są niewielkie (Rymer 2021).

2.5 Obraz kliniczny

Najczęstszymi objawami COVID-19 są: kaszel (50% przypadków), gorączka (43% przypadków), bóle mięśni (36% przypadków) i ból głowy (34% przypadków). W postaci o łagodnym przebiegu mogą występować także: podwyższenie lub obniżenie temperatury ciała, ból gardła, nieżyt nosa, złe samopoczucie, biegunka, zapalenie spojówek, zaburzenia węchu i smaku (niekiedy jedyny objaw zakażenia), osutka. Zmiany skórne mogą mieć różne umiejscowienie i różną morfologię (osutka rumieniowa, siność siatkowata, pokrzywka, zmiany pęcherzykowe i krostkowe, wybroczyny), niekiedy towarzyszy im świąd, mogą być jedynym objawem COVID-19, nie są patognomiczne, ale niektóre częściej opisywano u chorych na COVID-19 (np. zmiany na dystalnych częściach palców rąk). U osób starszych objawy mogą być nietypowe, np. upadki, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, majaczenie. Nietypowy przebieg może występować również u pacjentów z niedoborem odporności. W przypadku wariantów Delta i Omikron

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

częstsze wydają się być łagodne objawy z górnych dróg oddechowych, np. zatłoczony nos, kichanie (*Rymer 2021, McIntosh 2022*).

W przebiegu COVID-19 mogą również występować objawy ze strony ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, układu krążenia i objawy niewydolności nerek. Może też wystąpić piorunujące zapalenie mięśnia sercowego. Ryzyko powikłań zakrzepowo–zatorowych jest znacznie zwiększone (*Rymer 2021*).

W literaturze opisano wiele możliwych powikłań COVID-19:

- niewydolność oddechowa – ARDS jest głównym powikłaniem u pacjentów z ciężką postacią choroby i może się ujawnić niedługo po stwierdzeniu duszności,
- powikłania sercowe i sercowo-naczyniowe – np. arytmie, uszkodzenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, wstrząs,
- powikłania zakrzepowo-zatorowe – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym rozległa zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna są częste u pacjentów z ciężką postacią choroby, szczególnie u chorych na oddziałach intensywnej terapii, u których częstość występowania tego powikłania wynosiła 10-40%; raportowane były także przypadki udaru mózgu i niedokrwienia kończyn,
- powikłania neurologiczne – najczęściej encefalopatia, szczególnie w krytycznie ciężkiej postaci COVID-19; rzadziej udar mózgu, zaburzenia ruchu, deficyty ruchowe i czuciowe, ataksja, napady padaczkowe,
- powikłania zapalne – w tym objawy burzy cytokinowej, zespół Guillaina-Barrégo i inne,
- wtórne infekcje – rzadko, głównie bakteryjne, raportowano także przypadki infekcji grzybiczych (*McIntosh 2022*).

2.6 Epidemiologia

Świat

Zgodnie z danymi raportowanymi przez WHO od początku pandemii do dnia 14.02.2023 r. na całym świecie odnotowano łącznie 756 135 075 zachorowań na COVID-19, z czego w ciągu 7 ostatnich dni tego okresu 1 133 692 przypadków. Skumulowana łączna liczba zgonów wyniosła 6 841 152, a liczba zgonów nowo zgłoszonych w okresie 7 dni 8 831 (*WHO 2023a*). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczba zachorowań i zgonów z powodu COVID-19 w skali światowej (*WHO 2023a*; stan na dzień 14.02.2023 r.).

Skumulowana łączna liczba przypadków	Przypadki nowo zgłoszone w ciągu ostatnich 7 dni	Skumulowana łączna liczba zgonów	Zgony nowo zgłoszone w ciągu ostatnich 7 dni	Liczba osób w pełni zaszczepionych ostatnią dawką podstawowej serii szczepienia/ 100 osób	Liczba osób, które przyjęły dawkę przypominającą (<i>booster</i>)/ 100 osób
756 135 075	1 133 692	6 841 152	8 831	64,89	30,66

Liczbę zachorowań i zgonów w poszczególnych regionach geograficznych świata podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczba zachorowań i zgonów z powodu COVID-19 w skali światowej w podziale na regiony (*WHO 2023b*; stan na dzień 14.02.2023 r.).

Parametr	Europa	obie Ameryki	Zachodni Pacyfik	Azja Południowo-Wschodnia	wschodnia część Morza Śródziemnego	Afryka
zachorowania	272 423 077	189 596 952	200 612 579	60 761 568	23 249 999	9 490 136
zgony	2 187 727	2 923 454	401 480	803 744	349 427	

Dodatkowo WHO raportuje również „śmiertelność nadmiarową”, którą zdefiniowano jako różnicę między całkowitą liczbą zgonów, które miały miejsce w danym okresie, a liczbą zgonów, których można by oczekiwać w przypadku braku pandemii, tj. scenariusza bez COVID-19. W skali globalnej śmiertelność nadmiarowa związana z COVID-19 wyniosła 14,91 mln zgonów w ciągu 24 miesięcy (od 1 stycznia 2020 r. do 31 grudnia 2021 r.), co stanowi 9,49 mln zgonów więcej niż te, które na całym świecie zgłaszano jako bezpośrednio związane z COVID-19. Wg oszacowań WHO, dwadzieścia krajów, reprezentujących około 50% światowej populacji, odpowiada za ponad 80% szacowanej globalnej nadmiernej śmiertelności w okresie od stycznia 2020 r. do grudnia 2021 r. Te kraje to Brazylia, Kolumbia, Egipt, Niemcy, Indie, Indonezja, Islamska Republika Iranu, Włochy, Meksyk, Nigeria, Pakistan, Peru, Filipiny, Polska, Federacja

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

Rosyjska, RPA, Zjednoczone Królestwo Wielkiej Brytanii oraz Irlandia Północna, Turcja, Ukraina i USA (WHO 2022).

Europa

Zgodnie z danymi publikowanymi przez *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) w okresie do 25.10.2022 r. w Europie odnotowano 151 639 940 zachorowań na COVID-19 oraz 604 663 zgonów z jego przyczyny (ECDC 2022).

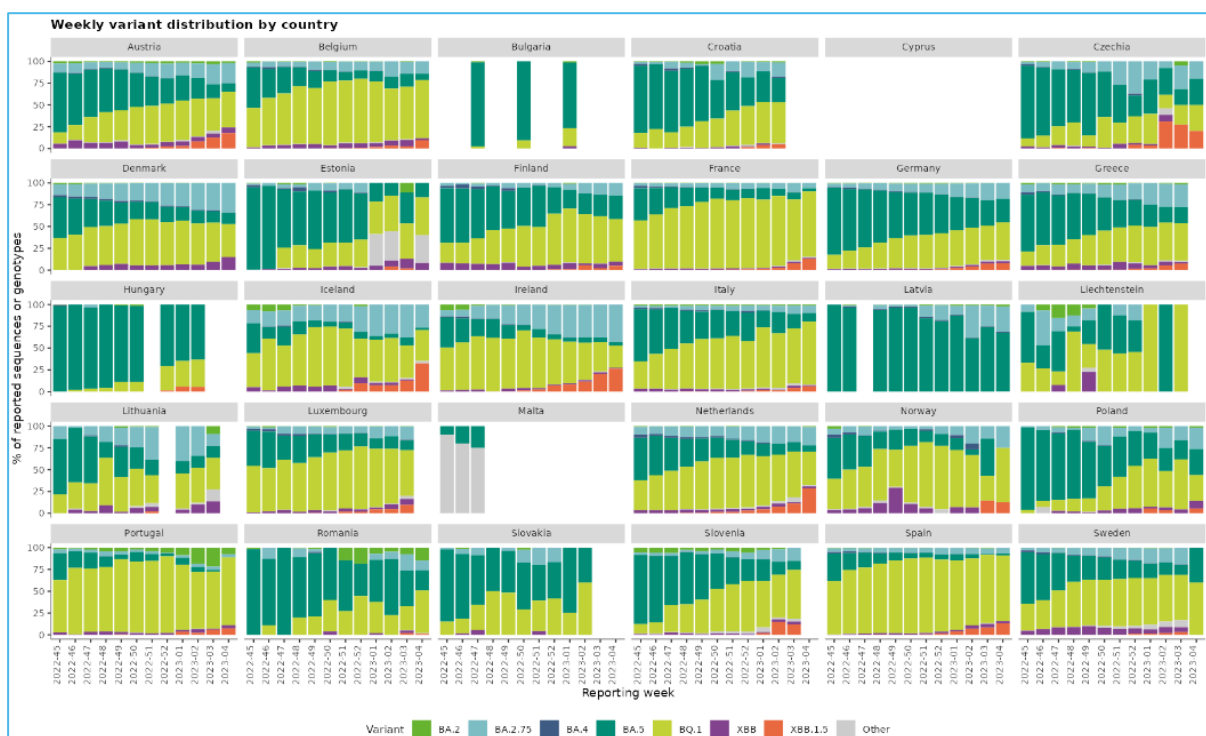
Tabela 11. Liczba zachorowań i zgonów z powodu COVID-19 w skali europejskiej (ECDC 2022; stan na dzień 25.10.2022 r.[^]).

Skumulowana łączna liczba przypadków	Przypadki nowo zgłoszone w ciągu ostatnich 7 dni	Skumulowana łączna liczba zgonów	Zgony nowo zgłoszone w ciągu ostatnich 7 dni
151 639 940	980 258	604 663	1 984

[^] począwszy od 1 listopada 2022 r. ECDC nie publikuje aktualizacji danych.

Dodatkowo na stronie ECDC publikowane są dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych wariantów wirusa SARS-CoV-2. Zgodnie z nimi, w chwili obecnej (stan do 29.01.2023 r.) najczęściej zakażeń powodowanych jest przez warianty BQ.1, BA.2.75, BA.5 i XBB, a w mniejszym stopniu przez wariant BA.4 (ECDC 2023), co zobrazowano na wykresach poniżej.

Wykres 1. Rozpowszechnienia poszczególnych wariantów wirusa SARS-CoV-2 w ujęciu cotygodniowym w okresie do 29.01.2023 r. w poszczególnych krajach europejskich (ECDC 2023).



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

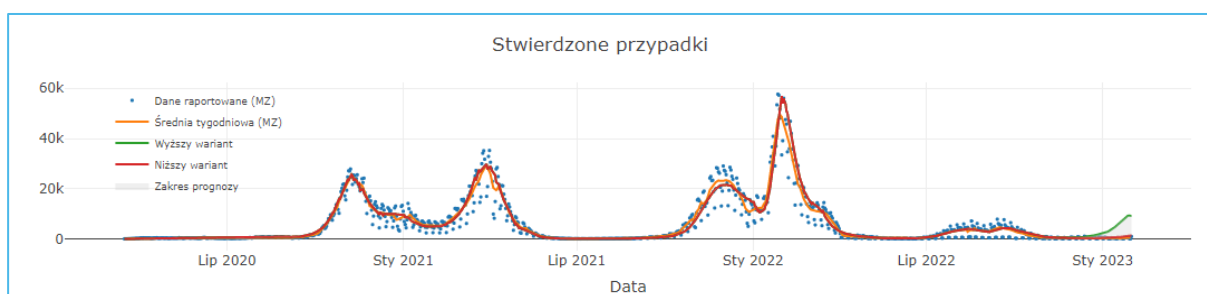
w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Polska

Według danych przedstawianych przez Ministerstwo Zdrowia do dnia 15.02.2023 r. od początku pandemii (tj. od 4 marca 2020 r.) odnotowano 6 394 131 zakażeń wirusem SARS-CoV-2, z czego nowe zakażenia stanowiły 97,5% (6 234 359), a ponowne zakażenia 2,5% (159 772) (MZ 2023). W chwili obecnej w Polsce odnotowano już pierwsze przypadki zachorowania na subwariant Omikron XBB (MZ 2023a).

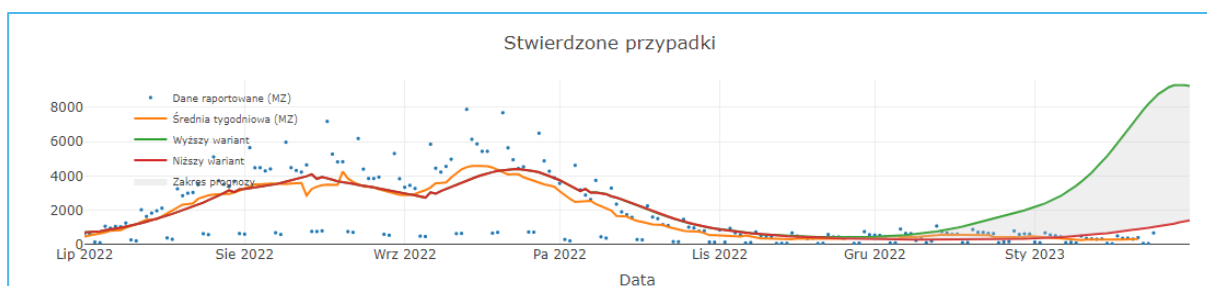
Na wykresie poniżej zobrazowano zmiany liczby przypadków COVID-19 w Polsce w okresie od początku trwania pandemii do 31.01.2023 r.

Wykres 2. Liczba przypadków zachorowań na COVID-19 w Polsce w okresie od początku pandemii do 31.01.2023 r. (ICM 2023).



Zgodnie z modelem przebiegu pandemii COVID-19 opracowanym przez zespół Interdyscyplinarnego Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego Uniwersytetu Warszawskiego, współpracujący z Ministrem Zdrowia i Departamentem Analiz i Strategii MZ oraz z Rządowym Centrum Bezpieczeństwa na koniec stycznia 2023 r. prognozuje się w wariancie najwyższym 9 232 zachorowań dziennie, a w wariancie najniższym 1 420 zachorowania dziennie (ICM 2023).

Wykres 3. Prognozowana liczba przypadków zachorowań na COVID-19 w Polsce w okresie od 16.03.2020 r. z predykcją do 31.01.2023 r. (ICM 2023).



Założenia: Wykres przygotowany na podstawie prognozy z 10.11.2022 r.

W prognozie bieżącej uwzględniono wszystkie historycznie wprowadzane ograniczenia oraz luzowania, częściowo wzrost mobilności i kontaktowości związany z napływem uchodźców, efekt sezonowości, wpływ wakacji, spadającą odporność oraz początek roku szkolnego i akademickiego. Prognoza uwzględnia podwariant BA2 wariantu omikron, podwarianty BA4/BA5 oraz podwariant BQ.1/BQ.1.1 w dwóch opcjach: optymistycznej i pesymistycznej odporności krzyżowej z poprzednim wariantem. Przewidujemy, że następną falę będzie zdominowana przez zakażenia podwariantem BQ.1/BQ.1.1 a wzrosty mogą się zacząć w grudniu lub dopiero w przyszłym roku. Liczby stwierdzonych przypadków (dane raportowane MZ) od 8 lutego 2022 są podawane łącznie z reinfekcjami.

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

Zgodnie z opublikowaną w dniu 23.12.2022 r. prognozą przez AOTMiT we współpracy z *The Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) działającym przy Uniwersytecie Waszyngtońskim w Seattle na dzień 16 lutego 2023 r. w najbardziej prawdopodobnym scenariuszu prognozuje się 138 190 infekcji (ta sama liczba prognozowana jest w sytuacji dostępu do leków przeciwwirusowych). Dzienna liczba zachorowań będzie się zwiększała do liczby 2 230 przypadków na dzień 26 lutego 2023 r. w najbardziej prawdopodobnym scenariuszu (ta sama liczba prognozowana jest w sytuacji dostępu do leków przeciwwirusowych). Z kolei dzienna liczba hospitalizacji na dzień 8 marca 2023 r. w najbardziej prawdopodobnym scenariuszu wyniesie 1 830 przypadków i może ona ulec zmniejszeniu do 1 530 w sytuacji udostępniania leków przeciwwirusowych (AOTMiT 2022a).

Według informacji przedstawionych w opracowaniu Instytutu Badawczego Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH „Umieralność ludności Polski wg przyczyny zgonu w pierwszej połowie 2021 r. w porównaniu z sytuacją w latach 2017-2019 i 2020” wg informacji zawartych na kartach zgonów, zweryfikowanych przez koderów, w 2020 r. z powodu COVID-19 zmarło 41 451 osób natomiast wg bieżących raportów zgonów z powodu COVID-19 w 2020 r. zgłoszono 26 518 zgonów tzn. o 18 933 (42%) zgonów mniej. W I połowie 2021 r. wg danych GUS z powodu COVID-19 zmarło 56 897 osób a wg bieżących raportów do 26 tygodnia włącznie około 46 tys. tzn. o 19% mniej. Istnieje więc problem dużego bieżącego niedoszacowania umieralności z powodu COVID-19, dokładna ocena wpływu pandemii na umieralność ludności Polski w 2021 r. będzie możliwa dopiero po przygotowaniu przez GUS ostatecznego zbioru danych o zgonach ludności Polski w 2021 r., a więc najprawdopodobniej pod koniec 2022 r. (NIZP PZH PIB 2022).

Pandemia COVID-19 spowodowała znaczący wzrost umieralności ludności Polski. W 2020 r. odnotowana liczba zgonów była wyższa od tej jakiej można było oczekiwać na podstawie umieralności w okresie 2017-2019 r. o 12,7% (95% CI: 12,4; 13,0%) co oznacza bezwzględną nadwyżkę liczby zmarłych o 53,9 tys. osób. Ta nadwyżka zgonów w większości była spowodowana zgonami z powodu COVID-19 – 76,9% w nadwyżce zgonów (ok. 41,5 tys.) (NIZP PZH PIB 2022). Według prognoz AOTMiT, w najbardziej prawdopodobnym scenariuszu, dzienna liczba zgonów osiągnie wartość 120 tys. skumulowanych raportowanych zgonów na dzień 1 kwietnia 2023 r. oraz 119 tys. skumulowanych raportowanych zgonów na dzień 1 kwietnia 2023 w scenariuszu dostępu do leków przeciwwirusowych (AOTMiT 2022a).

2.7 Leczenie COVID-19

Wzmoczone wysiłki na rzecz zakończenia pandemii COVID-19 zaowocowały wytworzeniem szeregu substancji czynnych, które miały przyczynić się do złagodzenia przebiegu choroby i zmniejszenia obciążenia nią. Wśród nich należy wymienić leki przeciwwirusowe, takie jak nirmatrelwir z rytonawirem, molnupirawir i remdesiwir oraz neutralizujące przeciwciała monoklonalne, takie jak bamlanivimab, bamlanivimab + etesevimab, casirivimab + imdewimab, regdanvimab, sotrowimab i bebtelovimab. Choć wiele z tych substancji wypadało obiecująco w badaniach *in vitro* i wykazywało skuteczność kliniczną we wstępnych badaniach, niektóre wykazały zmniejszoną aktywność wobec omikronowych wariantów SARS-CoV-2 (w tym podwariantu BA.2) i nie są już zalecane dla tej jednostki klinicznej. Obecnie do stosowania u pacjentów z COVID-19 zaleca się tylko trzy leki przeciwwirusowe: nirmatrelwir + rytonawir, remdesiwir i molnupirawir (Lai 2022).

Porównanie wszystkich leków stosowanych w leczeniu i profilaktyce COVID-19, zarejestrowanych przez EMA lub w trakcie jej oceny zaprezentowano w tabeli 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

Tabela 12. Porównanie leków stosowanych w leczeniu i profilaktyce COVID-19.

Nazwa handlowa	Substancja(e) czynna(e)	Mechanizm działania	Zarejestrowany przez FDA do leczenia COVID-19	Zarejestrowany przez EMA ¹ do leczenia COVID-19	Wskazanie rejestracyjne EMA
leki przeciwwirusowe					
Paxlovid	nirmatrelwir + rytonawir	Nirmatrelwir jest inhibitorem głównej proteazy (Mpro) wirusa SARS-CoV-2. Hamowanie proteazy Mpro wirusa SARS-CoV-2 uniemożliwia przetwarzanie prekursorów poliproteinowych, co zapobiega replikacji wirusa. Mechanizm działania rytonawiru polega na hamowaniu nirmatrelwiru, w którym pośredniczy CYP3A, zapewniając w ten sposób zwiększone stężenie nirmatrelwiru w osoczu.	22.12.2021*	2022	Paxlovid jest wskazany do stosowania <u>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.</u>
Lagevrio	molnupirawir	Molnupirawir jest prolekiem, który jest metabolizowany do analogu rybonukleozydu, N-hydroksycytydyny (NHC), który ulega fosforylacji, tworząc aktywny farmakologicznie trifosforan rybonukleozydu (NHC-TP). NHC-TP działa poprzez mechanizm znany jako krytyczny błąd wirusowy. Włączenie NHC-TP do wirusowego RNA przez wirusową polimerazę RNA powoduje nagromadzenie błędów w genomie wirusa, co prowadzi do zahamowania replikacji.	23.12.2021*	brak rejestracji [§]	-
Veklury	remdesiwir	Główne działanie to opóźnianie replikacji oraz hamowanie syntezy RNA wirusa SARS-CoV-2.	22.10.2020	2020	Produkt leczniczy Veklury jest wskazany do leczenia choroby COVID-19 u: <ul style="list-style-type: none"> dorosłych oraz (w wieku co najmniej 4 tygodni oraz o masie ciała co najmniej 3 kg) z zapaleniem płuc, u których konieczna jest tlenoterapia (stosowanie tlenu o

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 handlowa	Substancja(e) czynna(e)	Mechanizm działania	Zarejestrowany przez FDA do leczenia COVID-19	Zarejestrowany przez EMA ¹ do leczenia COVID-19	Wskazanie rejestracyjne EMA
przeciwciała monoklonalne					
Evusheld	tiksagewimab + cilgawimab	Tiksagewimab i cilgawimab mogą równocześnie wiązać się z niezachodzącymi na siebie epitopami domeny wiążącej receptor (z ang. <i>receptor binding domain</i> , RBD) białka kolca wirusa SARS-CoV-2. Tiksagewimab, cilgawimab oraz tiksagewimab i cilgawimab łącznie wiążą się z białkiem kolca blokując jego interakcję z ludzkim receptorem ACE2, co zapobiega wnikaniu wirusa.	08.12.2021*		<p>małym lub dużym przepływie lub innego typu wentylacji nieinwazyjnej na początku leczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>dorosłych oraz młodzieży i dzieci (o masie ciała co najmniej 40 kg), którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19</u>
Regkirona	regdanwimab	Regdanwimab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z domeną wiążącą receptor (RBD) białka kolca (z ang. <i>spike protein</i>) SARS-CoV-2, co w konsekwencji zapobiega wnikaniu wirusa do komórki i powstawaniu zakażenia SARS-CoV-2.		2021	Regdanwimab jest wskazany do stosowania <u>w leczeniu osób dorosłych z chorobą koronawirusową z 2019 r. (COVID-19), u których nie jest wymagana tlenoterapia i u których ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 jest zwiększone</u>
Ronapreve (Regen-COV)	kasiriwimab + imdewimab	Kazyrywimab i imdewimab wiążą się z niezachodzącymi na siebie epitopami domeny wiążącej receptor (z ang. <i>receptor binding domain</i> , RBD) białka kolca (z ang. <i>spike protein</i>) wirusa SARS-CoV-2. Zapobiega to wiązaniu się RBD z ludzkim receptorem ACE2, zapobiegając	21.11.2020*	2021	<p>Produkt leczniczy Ronapreve jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19</u>

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 handlowa	Substancja(e) czynna(e)	Mechanizm działania	Zarejestrowany przez FDA do leczenia COVID-19	Zarejestrowany przez EMA ¹ do leczenia COVID-19	Wskazanie rejestracyjne EMA
		w ten sposób wnikaniu wirusa do komórek			<ul style="list-style-type: none"> profilaktyce COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg
Xevudy	sotrowimab	Sotrowimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które wiąże się z wysoce konserwatywnym epitopem domeny wiążącej receptor białka kolca wirusa SARS-CoV-2.	26.05.2021*	2021	Produkt Xevudy jest wskazany do stosowania <u>w leczeniu osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych i o masie ciała co najmniej 40 kg) z chorobą wywołaną przez koronawirusa 2019 (COVID19), którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.</u>
leki immunosupresyjne					
Kineret	anakinra	U pacjentów z COVID-19 progresja z infekcji dolnych dróg oddechowych do ciężkiej niewydolności oddechowej zależy od wczesnego uwalniania IL-1 α z zakażonych wirusem komórek nabłonka płuc, co z kolei stymuluje dalszą produkcję cytokin, w tym IL-1 β z makrofagów pęcherzykowych. Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI).	-	-	Kineret jest wskazany do stosowania w leczeniu choroby spowodowanej koronawirusem 2019 (COVID-19) <u>u dorosłych pacjentów z zapaleniem płuc, u których konieczne jest leczenie tlenem (z niskim lub wysokim przepływem), u których występuje ryzyko progresji do ciężkiej niewydolności oddechowej ustalone na podstawie stężenia rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) w osoczu ≥ 6 ng/ml</u>
RoActrema (Actrema)	tocilizumab	Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6. U pacjentów leczonych tocilizumabem obserwowano jest zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP).	24.06.2021*	-	Produkt leczniczy RoActrema jest wskazany <u>w leczeniu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) u osób dorosłych otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej.</u>
inhibitory kinaz Janusowych					
Olumiant	baricytynib	Baricytynib to selektywny i odwracalny inhibitor kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2	19.11.2020*	-	-

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

-
- 1 leki zarejestrowane i w trakcie oceny na podstawie listy zamieszczonej na stronie <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>; data ostatniego dostępu: 25.01.2023 r.
- * kolorem pomarańczowym wyróżniono leki niezarejestrowane przez FDA, udostępniane do leczenia COVID-19 (*Emergency Use Authorization*);
- & CHMP przy EMA dnia 24 lutego 2023 r. wydała odmowną decyzję o rejestracji leku Lagevrio w leczeniu pacjentów z COVID-19 niewymagających tlenoterapii i ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ciężkiego przebiegu choroby. Decyzję podjęto z uwagi na niemożność wykazania korzyści klinicznej w rozpatrywanej populacji (*CHMP EMA Lagevrio 2023, CHMP EMA Lagevrio 2023a*).

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

2.7.1 Wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i zaleceń klinicznych dotyczących terapii COVID-19 u osób dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów niewymagających tlenoterapii. Wyszukiwanie ograniczono do dokumentów opublikowanych w języku angielskim. W związku z dużą dynamiką zmian, jakie zachodzą w leczeniu COVID-19 skupiono się jedynie na dokumentach opublikowanych w 2022 i 2023 r. (lub opublikowanych w latach wcześniejszych, dla których odnaleziono informację, że wciąż są obowiązujące) dla krajów europejskich lub z obszaru Ameryki Północnej.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano:

- wytyczne krajowe opublikowane przez: Polskie Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTELChZ) dnia 23.02.2022 r. (*PTELChZ 2022*); AOTMiT we współpracy z Zespołem Ekspertów dnia 25.02.2022 r. (*AOTMiT 2022*);
- wytyczne międzynarodowe wydane przez: *World Health Organization* (WHO) dnia 13.01.2023 r. (*WHO 2023*); *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) dnia 23.08.2022 r. (*ESCMID 2022*);
- wytyczne zagraniczne krajowe opracowane przez:
 - północnoamerykańskie *National Institutes of Health* (*NIH 2023*); północnoamerykańskie *Infections Diseases Society of America* (*IDSA 2023*); brytyjski *NHS England* (*NHS 2020, NHS 2022, NHS 2022a, NHS 2022b, NHS 2022c, NHS 2022d, NHS 2022e*);
 - niemieckie towarzystwa *German College of General Practitioners and Family Physicians* (*DEGAM*), *German Society for Medical Intensive Care and Emergency Medicine* (*DGIIN*), *German Interdisciplinary Association for Intensive Care and Emergency Medicine* (*DIVI*), *German Society for Pneumology and Respiratory Medicine* (*DGP*) i *German Society for Infectious Diseases* (*DGI*) (*Kaduszkiewicz 2022*).

Data ostatniego wyszukiwania: 07.02.2023 r.

Rozpatrując opisane poniżej dokumenty należy mieć na uwadze, że wiedza o przebiegu zakażenia COVID-19 i o możliwościach jego leczenia nieustannie poszerza się i zmienia. Może to skutkować przedstawieniem w nich metod leczenia obecnie tracących na znaczeniu lub wręcz nierekomendowanych w nowszych opracowaniach. Dotyczy to zwłaszcza najstarszych z omawianych zaleceń, przygotowanych przez polskich ekspertów. Ponadto w zaleceniach uwzględniano jako jedną z opcji terapeutycznych

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

rekomendowanych molnupirawir, który uzyskał odmowną decyzję dotyczącą rejestracji w leczeniu COVID-19 na terenie Unii Europejskiej (*CHMP EMA Lagevrio 2023*).

2.7.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

2.7.1.1.1 Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych opublikowanymi w stanowisku z dnia 23 lutego 2022 r. wybór leczenia COVID-19 musi być uwarunkowany fazą choroby, stanem klinicznym pacjenta oraz oceną czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Rekomendowane postępowanie terapeutyczne zależne jest od stadium choroby.

W stadium 1, tj. gdy pacjenci są bezobjawowi, lub skąpoobjawowi i nie wymagający tlenoterapii i hospitalizacji zaleca się przede wszystkim ocenę stanu ogólnego i monitorowanie SpO₂ oraz ocenę czynników ryzyka rozwoju ciężkiej postaci COVID-19. Zaliczane są do nich: wiek >60 lat, otyłość, cukrzyca, choroba nowotworowa, przewlekła niewydolność serca, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, niedobory odporności, immunosupresja (*PTELChZ 2022*).

W opinii ekspertów PTELChZ rutynowe stosowanie leków przeciwwirusowych u wszystkich chorych w stadium 1 choroby nie jest konieczne. Leki hamujące replikację wirusową, takie jak **molnupirawir**, **nirmatrelwir + rytonawir** lub **remdesiwir**, powinny być zastosowane do 5 doby od wystąpienia objawów u chorych spełniającym kryteria ryzyka rozwoju ciężkiej postaci choroby opisane wyżej. U chorych z udokumentowaną immunosupresją, wynikającą z choroby lub stosowanej terapii, można wydłużyć czas umożliwiający rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego do 10 dni, zakładając dłuższy okres aktywności replikacyjnej wirusa. Wymienione leki powinny być stosowane na zlecenie i pod nadzorem lekarza ze względu na ograniczenia dotyczące każdego z nich (*PTELChZ 2022*).

Alternatywą dla wymienionych powyżej leków przeciwwirusowych w warunkach ambulatoryjnych są neutralizujące przeciwciała monoklonalne. Aktualnie w Polsce dostępny jest **kasirwimab/imdewimab**, jednak z uwagi na dominację wariantu Omikron, który w badaniach *in vitro* nie poddaje się neutralizacji pod wpływem kasirwimabu/imdewimabu, aktualnie nie zaleca się jego stosowania (*PTELChZ 2022*).

Chorzy z łagodnymi objawami infekcji dróg oddechowych (niewysoka lub krótkotrwała gorączka, ból gardła, głowy, mięśni, nieżyt nosa) bez cech zajęcia płuc i bez współistnienia chorób obciążających rokowanie zwykle nie wymagają terapii farmakologicznej, a jedynie monitorowania stanu klinicznego. W ramach leczenia objawowego pacjenci mogą wymagać zastosowania leków przeciwgorączkowych

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 przypadku wystąpienia gorączki (najskuteczniejsze są niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol). Chorym z nasilonym, suchym kaszlem (utrudniającym mówienie i sen) zaleca się stosowanie leków przeciwkaszlowych. U dorosłych pacjentów z objawowym COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu wskazane jest podawanie wziewnie budezonidu w dawce dziennej 2 x 800 µg (*PTELChZ 2022*).

W związku z wynikami badań wskazującymi na ryzyko cięższego przebiegu COVID19 u osób z niedoborami witaminy D3 jej suplementowanie jest wskazane w przypadku udokumentowania deficytu, zgodnie z rekomendacjami dla populacji polskiej (*PTELChZ 2022*).

Brak jest wystarczających danych przemawiających za rutynowym stosowaniem leków przeciwplatek w COVID-19. Zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej u chorych przewlekłe unieruchomionych i z innymi wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej niezwiązanymi z COVID-19, zwłaszcza u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego (*PTELChZ 2022*).

Antybiotyki powinny być stosowane jedynie w przypadku uzasadnionego podejrzenia rozwoju infekcji bakteryjnej, gdyż nie udowodniono ich skuteczności w leczeniu COVID-19. Brak jest również uzasadnienia do stosowania tlenoterapii domowej w ostrej fazie choroby. Wystąpienie konieczności tlenoterapii związane z gwałtownym pogorszeniem stanu klinicznego stanowi bezwzględne wskazanie do hospitalizacji (*PTELChZ 2022*).

Zalecenia dla wszystkich stadiów choroby podsumowano w tabeli 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

Tabela 13. Zalecane postępowanie farmakologiczne u dorosłych w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS-CoV-2, z uwzględnieniem leczenia podstawowego i wspomagającego (PTELChZ 2022).

Stadium choroby	Leczenie podstawowe	Leczenie wspomagające
<p><u>1 – stadium skąpoobjawowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ ≥94% • nie wymaga hospitalizacji 	<p>Rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej zalecane jest do 5 doby od wystąpienia objawów (do 10 dni w stanach immunosupresji), ze szczególnym uwzględnieniem chorych z ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19* i pod warunkiem bezpośredniego nadzoru lekarskiego podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia. Leki te nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i karmiących.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molnupirawir stosowany doustnie 2 × dz. 800 mg przez 5 dni, LUB • Nirmatrelwir + rytonawir stosowany doustnie 2 × dz. 300/100mg przez 5 dni. Przeciwwskazany u chorych z: ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, GFR < 30 ml/min (u chorych z eGFR 30-60 ml/min dawka zredukowana do 150/100 mg) LUB • Remdesiwir stosowany dożylnie 1 × dz. przez 3 dni, dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 2 dni. Przeciwwskazany u chorych z: eGFR < 30 ml/min., aktywnością ALT ≥ 5-krotność górnej granicy normy LUB • Sotrowimab stosowany w pojedynczej infuzji dożylnej zawierającej 500 mg. LUB • Kasirivimab/Imdewimab stosowany dożylnie lub podskórnie w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg) pod warunkiem, że dominującym na danym terenie nie jest wariant oporny (na przykład Omikron) 	<ul style="list-style-type: none"> • budezonid wziewnie w dawce 2 x 800 µg dziennie, • leki przeciwgorączkowe (paracetamol, ibuprofen itd.), • spoczynek, • nawodnienie doustne, • heparyna drobnocząsteczkowa u chorych przewlekle unieruchomionych i z innymi wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej niezwiązanymi z COVID-19, • leki przeciwkaszlowe w przypadku uporczywego kaszlu, • glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo są przeciwwskazane, • przeciwwskazane, • antybiotyki i leki przeciw grypowe są przeciwwskazane, o ile nie stwierdza się koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy, • kontrola saturacji tlenowej – stosowanie systemu alarmowania zdalnego Pulsocare (z wykorzystaniem pulsoksymetrów)
<p><u>2 – stadium pełnoobjawowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ <94% • zwykle 1. tydz. choroby • wymaga hospitalizacji 	<p>Rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej każdym z poniższych leków zalecane jest do 5 doby od wystąpienia objawów (do 10 dni w stanach immunosupresji). Leki te nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i karmiących.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molnupirawir stosowany doustnie 2 × dz. 800 mg przez 5 dni LUB • Nirmatrelwir + rytonawir stosowany doustnie 2 × dz. 300/100mg przez 5 dni. Przeciwwskazany u chorych z: ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, eGFR < 30 ml/min (u chorych z eGFR 30-60 ml/min dawka zredukowana do 150/100 mg) LUB • Remdesiwir stosowany dożylnie, 1 × dz. przez 5 dni, dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 4 dni. Przeciwwskazany u chorych z: eGFR < 30 ml/min., aktywnością ALT ≥ 5-krotność górnej granicy normy • Sotrowimab stosowany w pojedynczej infuzji dożylnej zawierającej 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej, którą można zwiększyć w uzasadnionych przypadkach, • deksametazon do rozważenia, ale tylko u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe i tlenoterapię, p.o. lub i.v. 4-8 mg/d; nie powinien być stosowany w 1 tyg. choroby, jeśli nie stosuje się leków przeciwwirusowych, • antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych, • leczenie objawowe, • tlenoterapia, • nawodnienie doustne lub dożylne
<p>Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)</p>	<p>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</p>	

Stadium choroby	Leczenie podstawowe	Leczenie wspomagające
<p><u>3 – stadium z niewydolnością oddechową (burza cytokinowa)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ <90% • zwykle 2. tydz. choroby • wymaga hospitalizacji 	<p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kasirwimab/Imdewimab stosowany dożylnie lub podskórnie w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg) pod warunkiem, że dominującym na danym terenie nie jest wariant oporny (na przykład Omikron) • Tocilizumab stosowany u dorosłych ze stężeniem IL-6 >100 pg/ml w pojedynczym wlewie dożylnym 800 mg jeżeli masa ciała (m.c.) >90 kg; 600 mg przy m.c. 65-90 kg; 400 mg przy m.c. 40-65 kg i 8 mg/kg przy m.c. ≤40 kg. W przypadku braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8–24 godz. Przeciwwskazany u chorych z: bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/μl, z aktywną gruźlicą. <p>LUB</p> <p>Anakinra stosowany u dorosłych ze stężeniem rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) w osoczu ≥ 6 ng/ml, w dawce 100 mg podskórnie raz dziennie przez 10 dni. Należy zachować ostrożność u osób z nawracającymi zakażeniami. Leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów z ANC < 1,5x10⁹/l.</p> <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baricytynib doustnie 4 mg dziennie do końca hospitalizacji, ale nie dłużej niż 14 dni, zalecany zwłaszcza u chorych wymagających tlenoterapii wysokoprzepływowej. Brak dowodów na korzyści ze stosowania z tocilizumabem. Przeciwwskazany u chorych z: eGFR i >75 lat, z aktywną gruźlicą <p>I/LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosforan deksametazonu podawany dożylnie w dawce dziennej 6-8 mg** przez 7-10 dni. 	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej, którą można zwiększyć w uzasadnionych przypadkach, • antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych, • leczenie objawowe, • tlenoterapia nisko- /wysokoprzepływową, • nawodnienie dożylnie
<p><u>stadium 4: zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jak dotąd - brak w pełni skutecznych metod farmakoterapii, • konieczność stosowania wentylacji mechanicznej płuc, • konieczność leczenia na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosforan deksametazonu podawany iv w dawce dziennej 12 mg** przez 7-10 dni. Jeśli deksametazon nie jest dostępny, można podawać inne glikokortykoidy w równoważnych dawkach <p>I/LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab w połączeniu z deksametazonem może być podawany chorym wymagającym wentylacji mechanicznej płuc. Należy podać go jak najwcześniej, w pierwszej dobie wentylacji. Przeciwwskazany u chorych z: - bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/μl, z aktywną gruźlicą • W przypadku stosowania przed przyjęciem baricytynibu terapia ta może być kontynuowana do czasu planowego zakończenia, jeżeli jest możliwość podania leku drogą dożyłkową. Jeżeli pacjent otrzymał pełny cykl leczenia baricytynibem, nie ma potrzeby podawania tocilizumabu 	<ul style="list-style-type: none"> • tlenoterapia wysokoprzepływową, • wentylacja nieinwazyjna, • wentylacja inwazyjna, • pozaustrojowa żylna-żylna przezbłonowa oksigenacja (VV ECMO) u wybranych chorych, • heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej, którą można zwiększyć w uzasadnionych przypadkach, • nie zaleca się empirycznej antybiotykoterapii o ile nie ma cech zakażenia bakteryjnego

* wiek >60 lat, otyłość, cukrzyca, choroba nowotworowa, przewlekła niewydolność serca, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, niedobory odporności, immunosupresja;

** zgodnie z informacją producenta, 6 lub 8 mg/ml fosforanu deksametazonu zawarte w dostępnych roztworach do iniekcji odpowiada 4.95 lub 6.6 mg/ml deksametazonu.

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

2.7.1.1.2 Algorytm terapeutyczny opracowany przez AOTMiT i Zespół Ekspertów

W dniu 25 lutego 2022 r. opublikowano opracowany na podstawie Zlecenia Ministra Zdrowia przez zespół analityków AOTMiT we współpracy z Zespołem Ekspertów dokument „Zalecenia Farmakoterapia COVID-19 (wersja 3.0)” (AOTMiT 2022).

W fazie inkubacji wirusa nie zaleca się obecnie żadnego leczenia, w tym leczenia fluwoksaminą (AOTMiT 2022).

W początkowym okresie choroby (faza replikacji wirusa do ok. 7 dnia) u pacjentów z objawami COVID-19 o nasileniu łagodnym zaleca się **leczenie objawowe – budezonid wziewny** [zaleca się u osób w wieku ≥ 65 r.ż. i ≥ 50 r.ż. z chorobami współtowarzyszącymi; można rozważyć u wszystkich dorosłych w wieku ≥ 18 r.ż.] oraz leczenie przyczynowe obejmujące podawanie **leków przeciwwirusowych – molnupirawir, remdesiwir, nirmatrelwir + rytonawir** [dla wszystkich wskazanych leków: można rozważyć u pacjentów niehospitalizowanych z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu; brak badań dla skuteczności wobec wariantu Omikron] oraz fluwoksaminy [można rozważyć u pacjentów niehospitalizowanych z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu]. Nie zaleca się stosowania GKS systemowych w tej grupie pacjentów. W tej grupie chorych nie zaleca się również rutynowego stosowania sulodeksydu, zarówno w fazie replikacji wirusa oraz w fazie objawowej (AOTMiT 2022).

Zgodnie z wytycznymi do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 należy zaliczyć:

- pacjentów w stanie immunosupresji (niezależnie od stanu zaszczepienia);
- osoby niezaszczepione oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >80 lat;
- osoby niezaszczepione oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >70 lat, przy obecności jednego z następujących czynników ryzyka: choroba sercowo-naczyniowa w tym nieuregulowane nadciśnienie, choroba naczyń mózgowych, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, otyłość, aktywna choroba nowotworowa;
- osoby niezaszczepione oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >60 lat, przy obecności dwóch lub więcej czynników ryzyka (wymienionych powyżej) (AOTMiT 2022).

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 fazie replikacji wirusa u pacjentów z objawami COVID-19 o nasileniu umiarkowanym zaleca się podawanie **leków przeciwwirusowych** – molnupirawiru, remdesiwiru, terapii złożonej **nirmatrelwir + rytonawir** [dla wszystkich wskazanych leków: można rozważyć u pacjentów niehospitalizowanych z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu; brak badań dla skuteczności wobec wariantu Omikron; dla remdesiwiru dodatkowo: można rozważyć u pacjentów hospitalizowanych z zapaleniem płuc i $SpO_2 \leq 94\%$]. W fazie objawowej zaleca się podawanie GKS systemowych (deksametazonu), heparyny drobnocząsteczkowej w dawkach profilaktycznych oraz w dawkach terapeutycznych lub heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z czynnikami ryzyka zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego (leczenie to zalecane jest również w fazie objawowej), baricytynibu i tocilizumabu. Nie zaleca się rutynowego stosowania remdesiwiru i tofacytynibu przez cały okres choroby, zarówno w fazie replikacji wirusa oraz w fazie objawowej (AOTMiT 2022).

U pacjentów z objawami COVID-19 o nasileniu ciężkim z czynnikami ryzyka zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego w fazie replikacji wirusa i w fazie objawowej zaleca się podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawkach profilaktycznych oraz w dawkach terapeutycznych lub heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów. U wszystkich chorych z objawami COVID-19 o nasileniu ciężkim w fazie objawowej zaleca się GKS systemowe (deksametazon/metyloprednizolon) oraz tocilizumab i baricytynib. Zastosowanie ankinry można rozważyć u pacjentów z suPAR ≥ 6 ng/ml. Nie zaleca się rutynowego stosowania ankinry, interferonu beta, macierzystych komórek mezenchymalnych, immunoglobulin nieswoistych, tofacytynibu i sarilumabu przez cały okres choroby, zarówno w fazie replikacji wirusa oraz w fazie objawowej (AOTMiT 2022).

U pacjentów z objawami COVID-19 o nasileniu krytycznym z czynnikami ryzyka zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego w fazie replikacji wirusa i w fazie objawowej zaleca się podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawkach profilaktycznych oraz w dawkach terapeutycznych lub heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów. U wszystkich chorych z objawami COVID-19 o nasileniu krytycznym w fazie objawowej zaleca się GKS systemowe (deksametazon/metyloprednizolon) oraz tocilizumab w 1 dobie od przyjęcia do oddziału intensywnej terapii (AOTMiT 2022).

Niezależnie od nasilenia choroby nie zaleca się rutynowego stosowania amantadyny, fawipirawiru, iwermektyny i antybiotyków u pacjentów bez nadkażenia bakteryjnego przez cały okres choroby, zarówno w fazie replikacji wirusa oraz w fazie objawowej. Nie zaleca się stosowania chlorochiny i hydroksychlorochiny, terapii złożonej lopinawir+rytonawir i kwasu acetylosalicylowego (AOTMiT 2022).

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

2.7.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.7.1.2.1 World Health Organisation

Zgodnie z opublikowanymi dnia 13 stycznia 2023 r. wytycznymi *World Health Organisation* w leczeniu COVID-19:

- o przebiegu nieciężkim (brak objawów ciężkiego lub krytycznego przebiegu choroby) można zastosować: **nirmatrelwir + rytonawir** u pacjentów z wysokim ryzykiem hospitalizacji [rekomen-dacja silna za], **molnupirawir** u pacjentów z wysokim ryzykiem hospitalizacji [rekomen-dacja słaba/warunkowa za], **remdesiwir** [rekomen-dacja słaba/warunkowa za]. Nie zaleca się leczenia kortykosteroidami systemowymi [rekomen-dacja słaba/warunkowa przeciw], iwermektyną [re-komendacja słaba/warunkowa przeciw, za wyjątkiem stosowania w badaniach klinicznych], flu-woksaminą [rekomen-dacja słaba/warunkowa przeciw, za wyjątkiem stosowania w badaniach klinicznych], osoczem ozdrowieńców [rekomen-dacja silna przeciw], kolchicyną [rekomen-dacja silna przeciw], hydroksychlorochiną [rekomen-dacja silna przeciw], lopiwnawirem + rytonawi-rem [rekomen-dacja silna przeciw], sotrowimabem [rekomen-dacja silna przeciw] i kasiriwima-bem/imdewimabem [rekomen-dacja silna przeciw]
- o przebiegu ciężkim ($SpO_2 < 90\%$, objawy zapalenia płuc, objawy ciężkiej niewydolności odde-chowej) i krytycznym (wymagających zastosowania leczenia ratującego życie, z objawami ostrej niewydolności oddechowej, sepsą i szokiem septycznym) można zastosować **kortykosteroidy** [rekomen-dacja silna za], **tocilizumab lub sarilumab** [rekomen-dacja silna za] lub **baricytynib** [re-komendacja silna za] lub **kasiriwimab/imdewimab** u pacjentów seronegatywnych i z potwier-dzoną za pomocą genotypowania obecnością wariantu SARS-CoV-2 podatnego na leczenie [re-komendacja słaba/warunkowa za]. **Remdesiwir** jest zalecany u chorych na COVID-19 o ciężkim przebiegu [rekomen-dacja warunkowa za]. W grupie chorych z ciężkim/krytycznym przebiegiem COVID-19 można rozważyć zastosowanie **skojarzenia tocilizumabu lub sarilumabu z baricytyni-bem**. Nie zaleca się leczenia rukosolitynibem i tofacytynibem [rekomen-dacja słaba/warunkowa przeciw, z wyjątkiem sytuacji, gdy niedostępne jest leczenie tocilizumabem lub sarilumabem lub baricytynibem], iwermektyną [rekomen-dacja słaba/warunkowa przeciw, za wyjątkiem stosowa-nia w badaniach klinicznych], osoczem ozdrowieńców [rekomen-dacja słaba/warunkowa prze-ciw, za wyjątkiem stosowania w badaniach klinicznych], hydroksychlorochiną [rekomen-dacja silna przeciw], lopiwnawirem + rytonawirem [rekomen-dacja silna przeciw]

i kasirwimabem/imdewimabem [rekomendacja silna przeciw]. Nie zaleca się remdesiwiru w terapii pacjentów z krytycznym przebiegiem zakażenia [rekomendacja warunkowa przeciw]. (WHO 2023).

2.7.1.2.2 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

Eksperti *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* dnia 24 sierpnia 2022 r. opublikowali wytyczne, zgodnie z którymi w przypadku pacjentów z łagodnym do umiarkowanym przebiegiem COVID-19, u których objawy wystąpiły nie wcześniej niż w okresie 5 dni przed zgłoszeniem się do lekarza i z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiej postaci choroby zaleca się:

- w populacji chorych nie w pełni zaszczepionych terapię **nirmatrelwir + rytonawir** lub **remdesiwir** [rekomendacja silna] lub **przeciwciała monoklonalne** lub **molnupirawir** [rekomendacja warunkowa];
- w populacji chorych w pełni zaszczepionych, u których nie wykrywa się przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2 (anty-RBD) terapię **nirmatrelwir + rytonawir** lub **remdesiwir** [rekomendacja silna] lub **przeciwciała monoklonalne** lub **molnupirawir** [rekomendacja warunkowa];
- w populacji chorych w pełni zaszczepionych, u których wykrywa się przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2 (anty-RBD) i przy obecności czynników ryzyka niezyskania odpowiedzi na szczepienie terapię **nirmatrelwir + rytonawir** lub **remdesiwir** lub **przeciwciała monoklonalne** lub **molnupirawir** [rekomendacja warunkowa] (ESCMID 2022).

Brak jest wystarczających dowodów klinicznych by rekomendować **nirmatrelwir + rytonawir** lub **remdesiwir** lub **przeciwciała monoklonalne** lub **molnupirawir** w populacji chorych w pełni zaszczepionych, u których nie wykrywa się przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2 (anty-RBD) i przy braku czynników ryzyka niezyskania odpowiedzi na szczepienie (ESCMID 2022).

Jako osoby z grup wysokiego ryzyka wskazano pacjentów z cukrzycą, otyłością, nadciśnieniem, chorobą sercowo-naczyniową, guzami narządów litych i nowotworami hematologicznymi, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub inną przewlekłą chorobą układu oddechowego, przewlekłą chorobą nerek, stanem osłabienia odporności, schorzeniami neurologicznymi, osoby palące i kobiety w ciąży (ESCMID 2022).

Dodatkowo należy brać pod uwagę dalsze czynniki: w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia nirmatrelwirem + rytonawirem, którym nie można podawać leków i.v. należy wybrać

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

molnupirawir. Jeśli możliwe jest leczenie dożylne, ale niemożliwe jest oznaczenie wariantu SARS-CoV-2 należy rozpocząć terapię remdesiwirem. Leczenie to jest zalecane również wtedy, gdy wykrywane są warianty nieodpowiadające na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi. Jeśli możliwe jest oznaczenie wariantu SARS-CoV-2 i wykrywane są warianty odpowiadające na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi można zastosować leki z tej grupy (*ESCMID 2022*).

W przypadku pacjentów z łagodnym do umiarkowanym przebiegiem COVID-19, u których objawy wystąpiły w okresie 6-7 dni przed zgłoszeniem się do lekarza i z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiej postaci choroby zaleca się: remdesiwir, jeśli nie można oznaczyć wariantu SARS-CoV-2 lub wykrywane są warianty nieodpowiadające na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi lub przeciwciała monoklonalne, jeśli możliwe jest oznaczenie wariantu SARS-CoV-2 i wykrywane są warianty odpowiadające na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (*ESCMID 2022*).

Dodatkowo w wytycznych wyróżniono grupy pacjentów z wysokim ryzykiem niepowodzenia szczepienia / niezyskania odpowiedzi na szczepienie: osoby zaszczepione w niepełnym schemacie; osoby w pełni zaszczepione, które otrzymały ostatnią dawkę szczepienia ≥ 4 miesięcy wcześniej; pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi niedoborami odporności; pacjentów z zaawansowanym lub nieleczonym wirusem HIV; osoby leczone terapią CAR-T lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w ciągu ostatnich 2 lat; osoby poddawane aktywnemu leczeniu guza narządu łitego lub nowotworu hematologicznego; pacjentów stosujących leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące tj. kortykosteroidy w wysokich dawkach (≥ 20 mg/dzień prednizolonu lub jego równoważnika) i inhibitory TNF (*ESCMID 2022*). Podsumowanie wydanych rekomendacji, w podziale na grupy ryzyka niezyskania odpowiedzi na szczepienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Rekomendacje ESCMID dot. leczenia farmakologicznego COVID-19 w podziale na ryzyka niezyskania odpowiedzi na szczepienie (*ESCMID 2022*).

Substancja(e) czynna(e)	Rekomendacja
nirmatrelwir/ rytonawir	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendacja pozytywna dla stosowania w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów w warunkach ambulatoryjnych u dorosłych niezaszczepionych z grup wysokiego ryzyka, z łagodnym do umiarkowanego COVID-19 Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów w warunkach ambulatoryjnych u osób z grup wysokiego ryzyka niezyskania odpowiedzi na szczepienie z łagodnym do umiarkowanego COVID-19
remdesiwir	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendacja pozytywna dla stosowania w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów w warunkach ambulatoryjnych u dorosłych niezaszczepionych z grup wysokiego ryzyka, z łagodnym do umiarkowanego COVID-19 Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów w warunkach ambulatoryjnych u osób z grup wysokiego ryzyka niezyskania odpowiedzi na szczepienie z łagodnym do umiarkowanego 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

Substancja(e) czynna(e)	Rekomendacja
sotrowimab	<ul style="list-style-type: none"> Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w warunkach ambulatoryjnych u osób nieszczepionych z grup wysokiego ryzyka, z łagodnym do umiarkowanego COVID-19, jeśli są aktywni przeciwko wariantowi zakaźnemu po testowanie u pojedynczych pacjentów lub aktywne wobec dominujących wariantów zgodnie z dane epidemiologiczne, jeśli są dostępne [jakość dowodów: umiarkowana] Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w warunkach ambulatoryjnych u osób z grup wysokiego ryzyka nieuzyskania odpowiedzi na szczepienie, z łagodnym do umiarkowanego COVID-19, jeśli są aktywni przeciwko wariantowi zakaźnemu po testowanie u pojedynczych pacjentów lub aktywne wobec dominujących wariantów zgodnie z dane epidemiologiczne, jeśli są dostępne [jakość dowodów: bardzo niska]
molnupirawir	<ul style="list-style-type: none"> Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów w warunkach ambulatoryjnych u osób nieuszczepionych z grup wysokiego ryzyka, z łagodnym do umiarkowanego COVID-19 Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów w warunkach ambulatoryjnych u osób z grup wysokiego ryzyka nieuzyskania odpowiedzi na szczepienie z łagodnym do umiarkowanego COVID-19
tiksagewimab/ cilgawimab	<ul style="list-style-type: none"> Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w warunkach ambulatoryjnych u osób nieuszczepionych z grup wysokiego ryzyka, z łagodnym do umiarkowanego COVID-19, jeśli są aktywni przeciwko wariantowi zakaźnemu po testowanie u pojedynczych pacjentów lub aktywni wobec dominujących wariantów zgodnie z danymi epidemiologicznymi, jeśli są dostępne [jakość dowodów: umiarkowana] Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w warunkach ambulatoryjnych u osób z grup wysokiego ryzyka nieuzyskania odpowiedzi na szczepienie z łagodnym do umiarkowanego COVID-19
kortykosteroidy wziewne	<ul style="list-style-type: none"> Z uwagi na brak dostępnych danych rekomenduje się stosowanie wyłącznie w ramach badań klinicznych
fluwoksamina	<ul style="list-style-type: none"> Z uwagi na brak dostępnych danych rekomenduje się stosowanie wyłącznie w ramach badań klinicznych [jakość dowodów: niska]

2.7.1.2.3 Infections Diseases Society of America

Zgodnie ze zaktualizowanymi 20 stycznia 2023 r. zalecaniami *Infections Diseases Society of America* w opiece ambulatoryjnej nad chorymi z łagodnymi do umiarkowanych postaciami choroby można rozważyć leczenie lekami przeciwwirusowymi – terapią złożoną **nirmatrelwir + rytonawir**, **remdesiwirem** lub **molnupirawirem**, **przeciwciałami monoklonalnymi**, **osoczem ozdrowieńców** (zgodnie z warunkami dopuszczenia przez FDA, czyli wyłącznie pacjentów z zaburzeniami odporności lub leczonych immunosupresyjnie). Zastosowanie fluwoksaminy możliwe jest wyłącznie w ramach badań klinicznych. Sugeruje się, że nie należy stosować wziewnych kortykosteroidów, famotydyny i kolchicyny. Nie zaleca się stosowania lopinawiru+rytonawir i iwermektyny (*IDSA 2023*).

W opiece nad pacjentami hospitalizowanymi i z łagodnymi do umiarkowanych postaciami choroby niewymagającymi tlenoterapii można rozważyć również leczenie **remdesiwirem**. Sugeruje się, że nie należy stosować kortykosteroidów i iwermektyny. Nie zaleca się hydroksychlorochiny, hydroksychlorochiny w skojarzeniu z azytromycyną, lopinawiru+rytonawir, osocza ozdrowieńców i kolchicyny (*IDSA 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

W przypadku pacjentów hospitalizowanych z ciężką, ale niekrytyczną postacią choroby ($SpO_2 \leq 94\%$) sugeruje się zastosowanie kortykosteroidów, tocilizumabu, sarilumabu, remdesiwiru, baricytynibu w skojarzeniu z kortykosteroidami, tofacytynibu. Sugeruje się, że nie należy stosować famotydyny, iwermektyny. Nie zaleca się hydroksychlorochiny, hydroksychlorochiny w skojarzeniu z azytromycyną, lopinawiru+rytonawir, osocza ozdrowieńców, kolchicyny (IDSA 2023).

Wśród pacjentów hospitalizowanych z krytycznym przebiegiem choroby zaleca się stosowanie kortykosteroidów i sugeruje się zastosowanie tocilizumabu lub sarilumabu. Nie zaleca się hydroksychlorochiny, hydroksychlorochiny w skojarzeniu z azytromycyną, lopinawiru+rytonawir, osocza ozdrowieńców, kolchicyny. Sugeruje się, że nie należy stosować iwermektyny ani rutynowo podawać remdesiwiru chorym z tej grupy (IDSA 2023).

2.7.1.2.4 National Institutes of Health

W opublikowanych 10 stycznia 2023 r. wytycznych *National Institutes of Health* dotyczących terapii osób dorosłych, które nie wymagają hospitalizacji lub tlenoterapii zaleca się leczenie objawowe [AIII]. Właściwe leczenie dla pacjentów z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu choroby to (terapię uszeregowane zgodnie z preferowanym wyborem) **nirmatrelwir + rytonawir** [AIIa] lub **remdesiwir** [BIIa]. Alternatywnie, w przypadku, gdy wskazane wcześniej leki nie są dostępne, można zastosować molnupirawir [CIIa]. Nie zaleca się zastosowania deksametazonu lub innych kortykosteroidów systemowych, w przypadku braku innych wskazań do leczenia [AIIb] (NIH 2023).

W przypadku pacjentów hospitalizowanych z innych powodów niż COVID-19, z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 o łagodnym do umiarkowanie ciężkiego przebiegu, ale z wysokim ryzykiem progresji choroby do przebiegu ciężkiego zaleca się postępowanie opisane powyżej, dedykowane chorym niehospitalizowanym. Zaleca się również podawanie heparyny w dawkach profilaktycznych, o ile nie jest ona przeciwwskazana [AI; BIII dla pacjentek w ciąży] (NIH 2023).

Nie zaleca się rutynowego podawania deksametazonu [AIIa] lub innych kortykosteroidów systemowych [AIII] w celu leczenia COVID-19 wszystkim pacjentom wymagających hospitalizacji, ale nie tlenoterapii. Pacjentom hospitalizowanym, niewymagającym tlenoterapii, o wysokim ryzyku rozwoju choroby o przebieg ciężkim zaleca się podawanie remdesiwiru [BIII]. Również w tej grupie pacjentów zaleca się podawanie heparyny w dawkach profilaktycznych, o ile nie jest ona przeciwwskazana [AI; BIII dla pacjentek w ciąży] (NIH 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

U pacjentów hospitalizowanych, wymagających konwencjonalnej tlenoterapii¹ w dawkach minimalnych zaleca się leczenie remdesiwirem [BIIa]. U większości pacjentów hospitalizowanych, wymagających konwencjonalnej tlenoterapii zaleca się terapię skojarzoną remdesiwirem i deksametazonem [BIIa], a jeśli remdesiwr nie jest dostępny to wyłącznie deksametazonem [BI]. Dołączenie baricytynibu p.o. lub tocilizumabu i.v. do schematów wskazanych powyżej zaleca się u chorych już otrzymujących deksametazon, u których gwałtownie rośnie zapotrzebowanie na tlen oraz u których występują objawy zapalenia ogólnoustrojowego [BIIa]. W tej grupie chorych zaleca się ponadto podawanie heparyny – w dawkach terapeutycznych dla pacjentek w ciąży i z poziomem D-dimerów powyżej GGN z niezwiększonym ryzykiem krwawień [CIIa] oraz w dawkach profilaktycznych dla pozostałych pacjentów [AI; BIII dla pozostałych pacjentek w ciąży] (NIH 2023).

Pacjentom hospitalizowanym, którzy wymagają wysokoprzepływową tlenoterapii donosowej (HFNC) lub nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji (NIV) lub wentylacji minutowej (MV) lub pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO) w większości przypadków zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie podawania (o ile nie było wdrożone wcześniej) deksametazonu w skojarzeniu z baricytynibem p.o. [AI] lub deksametazonu w skojarzeniu z tocilizumabem i.v. [BIIa]. Jeśli baricytynib, tocilizumab lub sarilumab nie są dostępne należy podawać deksametazon [AI]. W niektórych przypadkach można do leczenia opisanego powyżej dołączyć remdesiwr [CIIa]. W tych grupach pacjentów zaleca się także podawanie heparyny w dawkach profilaktycznych, o ile nie jest ona przeciwwskazana [AI; BIII dla pacjentek w ciąży]. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali leczenie heparyną w dawkach terapeutycznych w ramach leczenia poza oddziałem intensywnej terapii i zostali przeniesieni na taki oddział zaleca się zmianę dawkowania na profilaktyczne, z wyjątkiem sytuacji gdy stwierdza się inne wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego [BIII] (NIH 2023).

2.7.1.2.5 Wytyczne brytyjskie

Zgodnie z wytyczni brytyjskimi opublikowanymi 28 listopada 2022 r. przez NHS England w przypadku pacjentów z COVID-19 niewymagających hospitalizacji, objawowych zaleca się zastosowanie leków przeciwwirusowych: jako leczenia pierwszego wyboru (I linii) skojarzenia **nirmatrelwir + rytonawir**, a w dalszej kolejności (liniach) **remdesiwiru** lub **molnupirawiru**. Postępowanie farmakologiczne zarezerwowane jest dla pacjentów z grup najwyższego ryzyka. Zastosowanie **sotrowimabu** może być rozważone

¹ niebędącej wysokoprzepływową tlenoterapią donosową (z ang. *High Flow Nasal Cannula*; HFNC), nieinwazyjnym wspomaganie wentylacji (z ang. *Non-Invasive Ventilation*; NIV), wentylacją minutową (z ang. *Minute Ventilation*; MV) lub pozaustrojowym utlenowaniem krwi (z ang. *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*; ECMO).

w przypadku, jeśli występują przeciwwskazania dla wymienionych wcześniej leków przeciwwirusowych lub zachodzi konieczność jego zastosowania w ocenie zespołu multidyscyplinarnego. Nie zaleca się rutynowego kojarzenia leków przeciwwirusowych i przeciwciał monoklonalnych (*NHS 2022*).

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, objawowi i nie wykazujący klinicznych oznak ozdrowienia, należący do którejkolwiek ze wskazanych w tabeli poniżej grup (*NHS 2022, NHS 2022a*).

Tabela 15. Grupy najwyższego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg NHS England (*NHS 2022a*).

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
Zespół Downa i inne zaburzenia genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie osoby z zespołem Downa lub innymi zaburzeniami chromosomalnymi, o których wiadomo, że wpływają na pracę układu odpornościowego (decyzja o leczeniu należy do lekarza prowadzącego).
Guzy łite	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy lub miejscowo zaawansowany nieoperacyjny rak rak płuca (na dowolnym etapie) osoby otrzymujące jakąkolwiek chemioterapię (w tym koniugaty przeciwciało-lek), inhibitory PI3K lub radioterapię w ciągu 12 miesięcy osoby, które przeszły operację usunięcia guza w ciągu 3 miesięcy i nie otrzymały chemioterapii adjuwantowej ani radioterapii oczekuje się, że osoby, które przeszły operację nowotworu w ciągu 3 do 12 miesięcy i nie otrzymały adjuwantowej chemioterapii ani radioterapii, będą zagrożone mniejszym ryzykiem, ale nadal mają zwiększone ryzyko w porównaniu z populacjami nienowotworowymi
Choroby hematologiczne i biorcy przeszczepu hematologicznych komórek macierzystych (HSCT)	<ul style="list-style-type: none"> biorcy allogenicznych HSCT w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) niezależnie od czasu od przeszczepu (w tym HSCT w przypadku chorób niezłośliwych) biorcy autologicznych HSCT w ciągu ostatnich 12 miesięcy (w tym HSCT w przypadku chorób niezłośliwych) osoby z nowotworami hematologicznymi, które otrzymały terapię komórkami CAR-T w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub radioterapię w ciągu ostatnich 12 miesięcy osoby z nowotworami hematologicznymi otrzymujące systemowe leczenie przeciwnowotworowe (SACT) w ciągu ostatnich 12 miesięcy wszystkie osoby, które nie spełniają powyższych kryteriów i u których zdiagnozowano: <ul style="list-style-type: none"> szpiczak (z wyłączeniem gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)) amyloidozy AL przewlekłe zaburzenia limfoproliferacyjne komórek B (przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak grudkowy) zespół mielodysplastyczny (MDS) przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML) mielofibroza wszystkie osoby z niedokrwistością sierpowatokrwinkową osoby z talasemią lub rzadką dziedziczną niedokrwistością z którymkolwiek z poniższych (decyzja o leczeniu tych pacjentów musi być podejmowana na poziomie indywidualnego pacjenta z udziałem konsultanta hematologicznego odpowiedzialnego za leczenie stanu hematologicznego pacjenta): <ul style="list-style-type: none"> poważnym przeciążeniem serca żelazem (T2 * mniejsze niż 10ms w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego) ciężkim do umiarkowanego przeciążenia żelazem (T2 * większe lub równe 10 ms w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego) oraz dodatkowymi współistniejącymi niepokojącymi chorobami (np. cukrzycą, przewlekłą chorobą wątroby lub ciężkim obciążeniem żelazem wątroby w MRI)

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

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
	<ul style="list-style-type: none"> osoby z niezłśliwymi zaburzeniami hematologicznymi (np. niedokrwistością aplastyczną lub napatową nocną hemoglobinurią) otrzymujące leczenie systemowe zubożające limfocyty B (na przykład anty-CD20, globulinę antytymocytową (ATG) i alemtuzumab) w ciągu ostatnich 12 miesięcy
Choroba nerek	<ul style="list-style-type: none"> biorcy przeszczepu nerki (w tym ci, u których przeszczepy nie powiodły się w ciągu ostatnich 12 miesięcy), szczególnie ci, którzy: <ul style="list-style-type: none"> w ciągu ostatnich 12 miesięcy otrzymali terapię zubożającą limfocyty B (w tym alemtuzumab, rytuksymab (anty-CD20), globulinę antytymocytową) posiadają dodatkowy istotny czynnik ryzyka, który w pojedynkę kwalifikowałby ich do stosowania leków monoklonalnych lub doustnych leków przeciwwirusowych nie byli szczepieni przed przeszczepem pacjenci z chorobami nerek niepoddani przeszczepieniu, którzy otrzymali porównywalny poziom immunosupresji pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD) w stadium 4 lub 5 (eGFR poniżej 30 ml na minutę na 1,73 m²) bez immunosupresji
Choroby wątroby	<ul style="list-style-type: none"> osoby z marskością wątroby klasy A, B i C w skali Child-Pugh, niezależnie od tego, czy otrzymują terapię immunosupresyjną, czy nie. Osoby z niewyrównaną chorobą wątroby (klasa B i C w skali Childa-Pugha) są najbardziej zagrożone. osoby po przeszczepie wątroby osoby z chorobami wątroby leczone immunosupresyjnie (w tym osoby z marskością wątroby i bez)
Biorcy po przeszczepie narządu litego	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci po przeszczepieniu narządu litego nie należący do żadnej z powyższych kategorii.
Choroby zapalne o podłożu immunologicznym	<ul style="list-style-type: none"> osoby, które otrzymały terapię zubożającą limfocyty B (lek anty-CD20 np. rytuksymab, okrelizumab, ofatumab, obinutuzumab) w ciągu ostatnich 12 miesięcy osoby, które były leczone cyklofosfamidem (IV lub doustnie) w ciągu 6 miesięcy przed pozytywnym PCR osoby przyjmujące leki biologiczne lub drobnocząsteczkowe inhibitory JAK (z wyjątkiem przeciwciał monoklonalnych zubożających anty-CD20) lub otrzymujące te terapie w ciągu ostatnich 6 miesięcy osoby przyjmujące kortykosteroidy (co odpowiada ≥ 10 mg prednizolonu dziennie) przez co najmniej 28 dni przed dodatnim wynikiem PCR osoby aktualnie leczone mykofenolanem mofetylu, doustnym takrolimusem, azatiopryną/merkaptopuryną (w przypadku zajęcia dużych narządów, takich jak nerki, wątroba i/lub choroba śródmiąższowa płuc), metotreksatem (w przypadku śródmiąższowej choroby płuc) i/lub cyklosporyną osoby, u których występuje co najmniej jedna z następujących: (a) niekontrolowana lub klinicznie aktywna choroba (wymagane jest niedawne zwiększenie dawki lub rozpoczęcie nowego leku immunosupresyjnego lub wstrzyknięcia steroidu domięśniowego lub cykl doustnych steroidów w ciągu 3 miesięcy przed dodatnim wynikiem PCR); i/lub (b) zajęcie głównych narządów, takie jak znaczne zapalenie nerek, wątroby lub płuc lub znaczne upośledzenie czynności nerek, wątroby i/lub płuc)
Niedobory odporności	<ul style="list-style-type: none"> pospolity zmienny niedobór odporności (CVID) niezdefiniowany pierwotny niedobór przeciwciał na immunoglobulinie (lub kwalifikujący się do Ig) zespoły hiper-IgM zespół Gooda (grasiczak plus niedobór limfocytów B) ciężki złożony niedobór odporności (SCID) autoimmunologiczne zespoły wielogruczołowe lub autoimmunologiczna poliendokrynopatia, kandydoza, dystrofia ektodermalna (zespół APECED) pierwotny niedobór odporności związany z upośledzoną sygnalizacją interferonu typu 1 agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem x (i inne pierwotne agammaglobulinemie) każda osoba z wtórnym niedoborem odporności otrzymująca lub kwalifikująca się do zastępczej terapii immunoglobulinowej
HIV/AIDS	<ul style="list-style-type: none"> osoby z wysokim poziomem immunosupresji, niekontrolowanym lub nieleczonym HIV (wysokie miano wirusa) lub z ostrym rozpoznaniem definiującym AIDS

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

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
	<ul style="list-style-type: none"> osoby leczone na HIV z CD4 poniżej 350 komórek/mm³ i stabilne na leczeniu HIV lub CD4 powyżej 350 komórek/mm³ oraz z dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. wiek, cukrzyca, otyłość, choroby układu krążenia, wątroby lub nerek, bezdomni, uzależnienie od alkoholu)
Rzadkie neurologiczne i ciężkie złożone, ograniczające życie stany neuroniepełnosprawności	<ul style="list-style-type: none"> stwardnienie rozsiane choroba neuronu ruchowego miastenia <i>gravis</i> Choroba Huntingtona

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opisano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Kryteria kwalifikacja do leczenia farmakologicznego COVID-19 w ramach podstawowej opieki zdrowotnej wg NHS England (*NHS 2022, NHS 2022a*).

Leczenie farmakologiczne	Kryteria kwalifikacji	Kryteria wykluczenia	Kryteria przerwania leczenia
dla wszystkich leków	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, objawowi i nie wykazujący klinicznych oznak ozdrowienia (<i>NHS 2022</i>), należący do którejkolwiek ze wskazanych w tabeli powyżej grup wysokiego ryzyka (<i>NHS 2022, NHSa</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> konieczność hospitalizacji rozpoczęcie tlenoterapii stwierdzenie nadwrażliwości na substancję czynną lub występowanie przeciwwskazań dla danego leku zgodnie z ChPL 	-
dla nirmatrelwiru + rytonawiru	<ul style="list-style-type: none"> w opinii lekarza prowadzącego leczenie przeciwwirusowe stanowi preferowaną opcję leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów w wywiadzie nie stwierdza się zaawansowanej niewyównanej marskości wątroby lub przewlekłej choroby nerek w stadium 4-5 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież < 18 r.ż. ciąża pacjenci przyjmujący którykolwiek z leków, których łączenie jest zabronione z terapią nirmatrelwir + rytonawir 	-
dla sotrowimabu	<ul style="list-style-type: none"> w opinii lekarza prowadzącego leczenie przeciwciałami monoklonalnymi stanowi preferowaną opcję leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku < 12 r.ż. młodzież w wieku 12-17 lat o masie ciała < 40 kg 	-
dla remdesiwiru	<ul style="list-style-type: none"> w opinii lekarza prowadzącego leczenie przeciwwirusowe stanowi preferowaną opcję leczenie nirmatrelwirem + rytonawirem jest przeciwwskazane lub niemożliwe do zastosowania 	<ul style="list-style-type: none"> masa ciała < 40 kg eGFR < 30 ml/min (z wyjątkiem pacjentów ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializom) ALT ≥ 5 × GGN 	<ul style="list-style-type: none"> jeśli w trakcie leczenia ALT ≥ 5 × GGN jeśli w trakcie leczenia zwiększeniu poziomu ALT towarzyszą objawy lub oznaki zapalenia wątroby lub zwiększone stężenie bilirubiny skoniugowanej, zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej

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

Leczenie farmakologiczne	Kryteria kwalifikacji	Kryteria wykluczenia	Kryteria przerwania leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów 		lub podwyższone wartości INR
dla molnupirawiru	<ul style="list-style-type: none"> leczenie nirmatrelwirem + rytonawirem, remdesiwirem i sotrowimabem jest przeciwwskazane lub niemożliwe do zastosowania leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież < 18 r.ż. ciąża 	-

Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia na zasadach opisanych powyżej powinni być kwalifikowani do prowadzonego na terenie Wielkiej Brytanii badania PANORAMIC, które ma pozwolić na ocenę zdolności nowych leków przeciwwirusowych do zmniejszania ryzyka hospitalizacji. W badaniu tym chorzy mogą otrzymywać molnupirawir (NHS 2022).

W leczeniu szpitalnym chorych z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, objawowych i niewykazujących klinicznych oznak ozdrowienia w wieku co najmniej 12 lat hospitalizowanych z przyczyn innych niż ostre objawy oddechowe COVID-19 zakwalifikowanych do grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby rekomenduje się zastosowanie leków przeciwwirusowych oraz przeciwciał monoklonalnych. W pierwszej linii leczenia zaleca się zastosowanie **nirmatrelwiru + rytonawiru**, w drugiej linii **remdesiwiru**. Zastosowanie **sotrowimabu** może być rozważone w przypadku, jeśli występują przeciwwskazania dla wymienionych wcześniej leków przeciwwirusowych lub zachodzi konieczność jego zastosowania w ocenie zespołu multidyscyplinarnego (NHS 2022b). Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opisano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Kryteria kwalifikacja do leczenia farmakologicznego COVID-19 w ramach leczenia szpitalnego wg NHS England (NHS 2022b, NHS 2022c, NHS 2022d, NHS 2020).

Leczenie farmakologiczne	Kryteria kwalifikacji	Kryteria wykluczenia	Kryteria przerwania leczenia
dla wszystkich leków tj. nirmatrelwiru + rytonawiru, remdesiwiru i sotrowimabu	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, objawowi i nie wykazujący klinicznych oznak ozdrowienia, należący do którejkolwiek ze wskazanych w tabeli powyżej grup wysokiego ryzyka hospitalizowani z przyczyn innych niż ostre objawy oddechowe COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci wymagający hospitalizacji w celu leczenia ostrych objawów oddechowych COVID-19 pacjenci wymagający tlenoterapii w celu leczenia objawów oddechowych COVID-19 dzieci w wieku < 12 r.ż. młodzież w wieku 12-17 lat o masie ciała < 40 kg znana nadwrażliwość na którąkolwiek substancję 	-

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

Leczenie farmakologiczne	Kryteria kwalifikacji	Kryteria wykluczenia	Kryteria przerwania leczenia
		czynną lub substancję pomocniczą	
dla nirmatrelwiru + rytonawiru	<ul style="list-style-type: none"> leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów w wywiadzie nie stwierdza się zaawansowanej niewyrownanej marskości wątroby lub przewlekłej choroby nerek w stadium 4-5 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież < 18 r.ż. ciąża pacjenci przyjmujący którykolwiek z leków, których łączenie jest zabronione z terapią nirmatrelwir + rytonawir 	-
dla remdesiwiru	<ul style="list-style-type: none"> leczenie nirmatrelwirem + rytonawirem jest przeciwwskazane lub niemożliwe do zastosowania leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów 	<ul style="list-style-type: none"> eGFR < 30 ml/min (z wyjątkiem pacjentów ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializom) ALT $\geq 5 \times$ GGN 	<ul style="list-style-type: none"> jeśli w trakcie leczenia ALT $\geq 5 \times$ GGN jeśli w trakcie leczenia zwiększeniu poziomu ALT towarzyszą objawy lub oznaki zapalenia wątroby lub zwiększone stężenie bilirubiny skoniugowanej, zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej lub podwyższone wartości INR
dla sotrowimabu	<ul style="list-style-type: none"> w opinii lekarza prowadzącego leczenie przeciwciałami monoklonalnymi stanowi preferowaną opcję leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku < 12 r.ż. młodzież w wieku 12-17 lat o masie ciała < 40 kg 	-
dla baricytynibu	<ul style="list-style-type: none"> dorośli i dzieci ≥ 2 lat hospitalizowani wymagający tlenoterapii lub wspomaganie oddychania z objawami zapalenia płuc 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku < 2 lat ciąża lub karmienie piersią nadwrażliwość na baricytynib eGFR < 15 ml/min/1,73 m² pacjenci poddawani dializom lub hemofiltracji ANC < 0,5 $\times 10^9$/l aktywna gruźlica 	-
dla deksametazonu	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z ciężkim krytycznym przebiegiem COVID-19 hospitalizowani wymagający tlenoterapii, wentylacji nieinwazyjnej lub mechanicznej lub ECMO 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież < 18 r.ż. 	-
dla prednizolonu lub hydrokortyzonu	<ul style="list-style-type: none"> pacjentki w ciąży lub karmiące piersią z ciężkim krytycznym przebiegiem COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież < 18 r.ż. 	-
dla tocilizumabu lub sarilumabu do korytkosteroidu systemowego	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci hospitalizowani u których występuje: 1) hipoksemia z objawami stanu zapalnego, bez objawów stanu krytycznego wymagających 	<p>dla tocilizumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciąża nadwrażliwość na tocilizumab ALT lub AST $\geq 10 \times$ GGN 	-

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

Leczenie farmakologiczne	Kryteria kwalifikacji	Kryteria wykluczenia	Kryteria przerwania leczenia
	wspomagane oddychania (CRP ≥ 75 mg/l i SpO ₂ < 92% lub wymagający tlenoterapii) lub 2) we wczesnym stadium stanu krytycznego wymagający wspomaganie oddychania (tj. do 48 godzin od rozpoczęcia takich procedur, niezależnie od poziomu CRP)	<ul style="list-style-type: none"> ANC $\leq 1 \times 10^9/l$ PLT $\leq 150 \times 10^3/l$ dla sarilumabu: <ul style="list-style-type: none"> ciąża nadwrażliwość na sarilumab ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN PLT $\leq 150 \times 10^9/l$ 	

W przypadku dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 2 lat wymagających tlenoterapii lub wspomaganie oddychania i z objawami zapalenia płuc możliwe jest także zastosowanie **baricytynibu** (poza zakresem wskazań rejestracyjnych; *off-label*) (NHS 2022c).

Leczenie **kortykosteroidami systemowymi** należy wprowadzić u chorych z ciężkim lub krytycznym przebiegiem COVID-19. Deksametazon jest wskazany u dorosłych chorych hospitalizowanych wymagających tlenoterapii, wentylacji nieinwazyjnej lub mechanicznej lub ECMO. W przypadku pacjentek w ciąży lub karmiących piersią zaleca się prednizolon w dawce 40 mg p.o. lub hydrokortyzon i.v. w dawce 80 mg dwa razy dziennie (NHS 2020).

W przypadku pacjentów hospitalizowanych, u których stosowany jest deksametazon lub inny kortykosteroid systemowy i u których występuje: 1) hipoksemia z objawami stanu zapalnego, bez objawów stanu krytycznego wymagających wspomaganie oddychania (CRP ≥ 75 mg/l i SpO₂ < 92% lub wymagający tlenoterapii) lub 2) we wczesnym stadium stanu krytycznego wymagający wspomaganie oddychania (tj. do 48 godzin od rozpoczęcia takich procedur, niezależnie od poziomu CRP) można rozważyć dodanie **tocilizumabu**. Opcją alternatywną, po spełnieniu wspomnianych wcześniej kryteriów, jest podanie **sarilumabu**, który można rozważyć, jeśli leczenie tocilizumabem jest niedostępne lub nie może być zastosowane (NHS 2022d).

2.7.1.2.6 Wytyczne niemieckie

Odnaleziono opublikowane 13 maja 2022 r. wytyczne niemieckich towarzystw medycznych *German College of General Practitioners and Family Physicians* (DEGAM), *German Society for Medical Intensive Care and Emergency Medicine* (DGIIIN), *German Interdisciplinary Association for Intensive Care and Emergency Medicine* (DIVI), *German Society for Pneumology and Respiratory Medicine* (DGP) i *German Society for Infectious Diseases* (DGI) (Kaduszkiewicz 2022). Wytyczne te zalecają zastosowanie:

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

- **Nirmatrelwiru + rytonawiru** – w ciągu pierwszych pięciu dni od wystąpienia objawów u dorosłych pacjentów z COVID-19, którzy nie są zaszczepieni i mają co najmniej jeden czynnik ryzyka rozwoju ciężkiej choroby. Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko potencjalnych interakcji lekowych konieczne jest ich uwzględnienie przed rozpoczęciem leczenia [stopień rekomendacji 0];
- **sotrowimabu** – w ciągu pięciu dni po wystąpieniu objawów: u pacjentów z COVID-19, którzy nie są zaszczepieni i u których występuje co najmniej jeden czynnik ryzyka rozwoju ciężkiej choroby [stopień rekomendacji 0] oraz u pacjentów z immunosupresją z COVID-19 z grup wysokiego ryzyka ciężkiej choroby, u których spodziewana jest zmniejszona odpowiedź na szczepienie [stopień rekomendacji B];
- **remdesiwiru** – u pacjentów z COVID-19, którzy nie są zaszczepieni i u których występuje co najmniej jeden czynnik ryzyka ciężkiej choroby oraz u pacjentów z immunosupresją z COVID-19 z grup wysokiego ryzyka ciężkiej choroby, u których spodziewana jest zmniejszona odpowiedź na szczepienie, jeśli leczenie skutecznym przeciwciałem monoklonalnym nie jest dostępne. Leczenie należy rozpocząć w ciągu siedmiu dni po wystąpieniu objawów, najlepiej w wyspecjalizowanych placówkach np. szpitalach lub w czasie hospitalizacji [stopień rekomendacji 0];
- **molnupirawiru** – ciągu pięciu dni po wystąpieniu objawów u dorosłych pacjentów z COVID-19, którzy nie są zaszczepieni i mają co najmniej jeden czynnik ryzyka rozwoju ciężkiej choroby, w przypadku braku dostępności innego leczenia. Przed podaniem należy wykluczyć ciążę oraz przekazać pacjentce informacje o potencjalnej teratogenności i mutagenności leku [stopień rekomendacji 0];
- **budezonidu w formie wziewnej** w dawce 2 × 800 µg przez 7-14 dni wg ekspertów DEGAM można zastosować u pacjentów z COVID-19, którzy mają czynniki ryzyka rozwoju ciężkiej choroby [stopień rekomendacji 0]; pozostałe organizacje wstrzymały się od wydania rekomendacji;
- **profilaktyka zakrzepowo-zatorowa** nie powinna być wprowadzana jako element postępowania u chorych leczonych ambulatoryjnie, bez czynników ryzyka rozwoju ciężkiej choroby stopień rekomendacji A); profilaktyka taka może być zastosowana u osób starszych i/lub pacjentów z COVID-19 w wywiadzie i wysokim ryzykiem rozwoju ciężkiej choroby, którzy są częściowo unieruchomieni [konsensus ekspertów] (*Kaduszkiewicz 2022*).

2.7.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że w leczeniu chorych na COVID-19 objawowych, z chorobą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i ryzykiem progresji do ciężkiego

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

przebiegu choroby należy stosować leczenie przeciwwirusowe. Terapia złożona **nirmatrelwir + rytonawir** jest wskazywana jako opcja pierwszego wyboru w tej grupie pacjentów. W dalszej kolejności zaleca się stosowanie **remdesiwiru** lub **molnupirawiru**. Analiza odnalezionych dokumentów wskazuje, że obecnie mniejsze znaczenie ma zastosowanie przeciwciał monoklonalnych – terapii złożonej **kasirwimabem/imdewimabem**, **sotrowimabu** czy **bebtelowimabu**. Dodatkowo w przypadku leków z tej grupy wskazuje się na rosnące obawy związane z opornością na leczenie z ich zastosowaniem niektórych wariantów wirusa SARS-CoV-2.

Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego COVID-19 u pacjentów niewymagających hospitalizacji/ tlenoterapii przedstawia tabela 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

Tabela 18. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia farmakologicznego COVID-19 u pacjentów niewymagających hospitalizacji/ tlenoterapii.

Towarzystwo	Wytyczne dotyczące pacjentów niewymagających hospitalizacji/ tlenoterapii
Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTElChZ 2022)	<p><u>W stadium 1 COVID-19 tj. gdy pacjenci są bezobjawowi, lub skąpoobjawowi i niewymagający tlenoterapii i hospitalizacji zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocenę stanu ogólnego i monitorowanie SpO₂ oraz ocenę czynników ryzyka rozwoju ciężkiej postaci COVID-19. Zaliczane są do nich: wiek >60 lat, otyłość, cukrzyca, choroba nowotworowa, przewlekła niewydolność serca, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, niedobory odporności, immunosupresja • rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej zalecane jest do 5 doby od wystąpienia objawów (do 10 dni w stanach immunosupresji), ze szczególnym uwzględnieniem chorych z ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19* i pod warunkiem bezpośredniego nadzoru lekarskiego podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia. Leki te nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i karmiących. Można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> ○ Molnupirawir stosowany doustnie 2 × dz. 800 mg przez 5 dni, ○ Nirmatrelwir + rytonawir stosowany doustnie 2 × dz. 300/100mg przez 5 dni. Przeciwwskazany u chorych z: ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, eGFR < 30 ml/min (u chorych z eGFR 30-60 ml/min dawka zredukowana do 150/100 mg) ○ Remdesiwir stosowany dożylnie 1 × dz. przez 3 dni, dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 2 dni. Przeciwwskazany u chorych z: eGFR < 30 ml/min., aktywnością ALT ≥ 5-krotność górnej granicy normy ○ Sotrowimab stosowany w pojedynczej infuzji dożylnej zawierającej 500 mg. ○ Kasirivimab/Imdewimab stosowany dożylnie lub podskórnie w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg) pod warunkiem, że dominującym na danym terenie nie jest wariant oporny (na przykład Omikron)
AOTMiT we współpracy z Zespołem Ekspertów (AOTMiT 2022)	<p><u>W początkowym okresie choroby (faza replikacji wirusa do ok. 7 dnia) u pacjentów z objawami COVID-19 o nasileniu łagodnym zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie objawowe – budezonid wziewny [zaleca się u osób w wieku ≥65 r.ż. i ≥50 r.ż. z chorobami współtowarzyszącymi; można rozważyć u wszystkich dorosłych w wieku ≥18 r.ż.] • leczenie przyczynowe obejmujące podawanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ leków przeciwwirusowych – molnupirawir, remdesiwir, nirmatrelwir + rytonawir [dla wszystkich wskazanych leków: można rozważyć u pacjentów niehospitalizowanych z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu; brak badań dla skuteczności wobec wariantu Omikron] ○ fluwoksaminy [można rozważyć u pacjentów niehospitalizowanych z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu]. • <u>Nie zaleca się</u> stosowania GKS systemowych oraz rutynowego stosowania sulodeksydu, zarówno w fazie replikacji wirusa oraz w fazie objawowej
Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)	<p>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</p>

Towarzystwo	Wytyczne dotyczące pacjentów niewymagających hospitalizacji/ tlenoterapii
<p>World Health Organization (WHO 2023)</p>	<p><u>W leczeniu COVID-19 o przebiegu nieciężkim (brak objawów ciężkiego lub krytycznego przebiegu choroby) można zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirmatrelwir + rytonawir u pacjentów z wysokim ryzykiem hospitalizacji [rekomendacja silna za], • molnupirawir u pacjentów z wysokim ryzykiem hospitalizacji [rekomendacja słaba/warunkowa za], • remdesiwir [rekomendacja słaba/warunkowa za], <p><u>Nie zaleca się leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidami systemowymi [rekomendacja słaba/warunkowa przeciw], • iwermektyną [rekomendacja słaba/warunkowa przeciw, za wyjątkiem stosowania w badaniach klinicznych], • fluwoksaminą [rekomendacja słaba/warunkowa przeciw, za wyjątkiem stosowania w badaniach klinicznych], • osoczem ozdrowieńców [rekomendacja silna przeciw], kolchicyną [rekomendacja silna przeciw], • hydroksychlorochiną [rekomendacja silna przeciw] i • lopiwnawirem + rytonawirem [rekomendacja silna przeciw]; • sotrowimabem [rekomendacja silna przeciw]; • kasiriwimabem + imdewimabem [rekomendacja silna przeciw];
<p>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID 2022)</p>	<p><u>W przypadku pacjentów z łagodnym do umiarkowanym przebiegiem COVID-19, u których objawy wystąpiły nie wcześniej niż w okresie 5 dni przed zgłoszeniem się do lekarza i z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiej postaci choroby zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w populacji chorych nie w pełni zaszczepionych terapię nirmatrelwir + rytonawir lub remdesiwir [rekomendacja silna] lub przeciwciała monoklonalne lub molnupirawir [rekomendacja warunkowa]; • w populacji chorych w pełni zaszczepionych, u których nie wykrywa się przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2 (anty-RBD) terapię nirmatrelwir + rytonawir lub remdesiwir [rekomendacja silna] lub przeciwciała monoklonalne lub molnupirawir [rekomendacja warunkowa]; • w populacji chorych w pełni zaszczepionych, u których wykrywa się przeciwciała neutralizujące SARS-CoV-2 (anty-RBD) i przy obecności czynników ryzyka niezyskania odpowiedzi na szczepienie terapię nirmatrelwir + rytonawir lub remdesiwir lub przeciwciała monoklonalne lub molnupirawir [rekomendacja warunkowa]
<p>Infectious Diseases Society of America (IDSA 2023)</p>	<p><u>W opiece ambulatoryjnej nad chorymi z łagodnymi do umiarkowanych postaciami choroby można rozważyć leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lekami przeciwwirusowymi – terapią złożoną nirmatrelwir + rytonawir, remdesiwirem lub molnupirawirem, • przeciwciałami monoklonalnymi, • osoczem ozdrowieńców (zgodnie z warunkami dopuszczenia przez FDA, czyli wyłącznie pacjentów z zaburzeniami odporności lub leczonych immunosupresyjnie). • Sugeruje się, że nie należy stosować wziewnych kortykosteroidów, famotydyny i kolchicyny
<p>Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)</p>	<p>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</p>

Towarzystwo	Wytyczne dotyczące pacjentów niewymagających hospitalizacji/ tlenoterapii
	<ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie flukoksaminy możliwe jest wyłącznie w ramach badań klinicznych. <u>Nie zaleca się</u> stosowania lopinawiru+rytonawir i iwermektiny.
<p><i>National Institutes of Health (NIH 2023)</i></p>	<p style="text-align: center;"><u>U osób dorosłych, które nie wymagają hospitalizacji lub tlenoterapii zaleca się leczenie objawowe [AIII].</u></p> <p>Właściwe leczenie dla pacjentów, którzy nie wymagają hospitalizacji lub tlenoterapii z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu choroby to (terapię uszeregowane zgodnie z preferowanym wyborem) nirmatrelwir + rytonawir [AIIa] lub remdesiwir [BIIa]. Alternatywnie, w przypadku, gdy wskazane wcześniej leki nie są dostępne, można zastosować molnupirawir [CIIa].</p> <p><u>Nie zaleca się</u> zastosowania deksametazonu lub innych kortykosteroidów systemowych, w przypadku braku innych wskazań do leczenia [AIIb].</p>
<p><i>NHS England (NHS 2020, NHS 2022, NHS 2022a, NHS 2022b, NHS 2022c, NHS 2022d)</i></p>	<p><u>W przypadku pacjentów z COVID-19 niewymagających hospitalizacji, objawowych zaleca się zastosowanie leków przeciwwirusowych: jako leczenia pierwszego wyboru (I linii) skojarzenia nirmatrelwir + rytonawir, a w dalszej kolejności (liniach) remdesiwiru lub molnupirawiru. <u>Postępowanie farmakologiczne zarezerwowane jest dla pacjentów z grup najwyższego ryzyka.</u> Zastosowanie sotrowimabu może być rozważone w przypadku, jeśli występują przeciwwskazania dla wymienionych wcześniej leków przeciwwirusowych lub zachodzi konieczność jego zastosowania w ocenie zespołu multidyscyplinarnego. Nie zaleca się rutynowego kojarzenia leków przeciwwirusowych i przeciwciał monoklonalnych.</u></p>
<p><i>German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM), German Society for Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIM), German Interdisciplinary Association for Intensive Care and Emergency Medicine (DIVI), German Society for Pneumology and Respiratory Medicine (DGP) i German Society for Infectious Diseases (DGI) (Kaduszkiewicz 2022)</i></p>	<p style="text-align: center;"><u>Zaleca się zastosowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nirmatrelwiru + rytonawiru – w ciągu pierwszych pięć dni od wystąpienia objawów u dorosłych pacjentów z COVID-19, którzy nie są zaszczepieni i mają co najmniej jeden czynnik ryzyka rozwoju ciężkiej choroby. Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko potencjalnych interakcji lekowych konieczne jest ich uwzględnienie przed rozpoczęciem leczenia [stopień rekomendacji 0]; sotrowimabu – w ciągu pięciu dni po wystąpieniu objawów: u pacjentów z COVID-19, którzy nie są zaszczepieni i u których występuje co najmniej jeden czynnik ryzyka rozwoju ciężkiej choroby [stopień rekomendacji 0] oraz u pacjentów z immunosupresją z COVID-19 z grup wysokiego ryzyka ciężkiej choroby, u których spodziewana jest zmniejszona odpowiedź na szczepienie [stopień rekomendacji B]; remdesiwiru – u pacjentów z COVID-19, którzy nie są zaszczepieni i u których występuje co najmniej jeden czynnik ryzyka ciężkiej choroby oraz u pacjentów z immunosupresją z COVID-19 z grup wysokiego ryzyka ciężkiej choroby, u których spodziewana jest zmniejszona odpowiedź na szczepienie, jeśli leczenie skutecznym przeciwciałem monoklonalnym nie jest dostępne. Leczenie należy rozpocząć w ciągu siedmiu dni po wystąpieniu objawów, najlepiej w wyspecjalizowanych placówkach np. szpitalach lub w czasie hospitalizacji [stopień rekomendacji 0]; molnupirawiru – ciągu pięciu dni po wystąpieniu objawów u dorosłych pacjentów z COVID-19, którzy nie są zaszczepieni i mają co najmniej jeden czynnik ryzyka rozwoju ciężkiej choroby, w przypadku braku dostępności innego leczenia. Przed podaniem należy wykluczyć ciążę oraz przekazać pacjentce informacje o potencjalnej teratogenności i mutagenności leku [stopień rekomendacji 0]; budezonidu w formie wziewnej w dawce 2 × 800 µg przez 7-14 dni wg ekspertów DEGAM można zastosować u pacjentów z COVID-19, którzy mają czynniki ryzyka rozwoju ciężkiej choroby [stopień rekomendacji 0]; pozostałe organizacje wstrzymały się od wydania rekomendacji; profilaktyka zakrzepowo-zatorowa nie powinna być wprowadzana jako element postępowania u chorych leczonych ambulatoryjnie, bez czynników ryzyka rozwoju ciężkiej choroby [stopień rekomendacji A]; profilaktyka taka może być zastosowana u osób starszych i/lub pacjentów z COVID-19 w wywiadzie i wysokim ryzykiem rozwoju ciężkiej choroby, którzy są częściowo unieruchomieni [konsensus ekspertów]
<p>Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)</p>	<p>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</p>

2.7.2 Finansowanie leczenia COVID-19 w Polsce

2.7.2.1 Leczenie finansowane w placówkach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ)

W Polsce istniała możliwość prowadzenia finansowanej ze środków publicznych terapii molnupirawirem i remdesiwirem.

28 lipca 2020 r. Komisja Europejska podpisała umowę na finansowanie dostaw leku Veklury (remdesiwir) z funduszu *Emergency Support Instrument (EU 2020)*. W ramach dostaw finansowanych przez Komisję Europejską z funduszu w okresie 1 sierpnia 2020 – 7 października 2020 r. dostarczono do Polski 4 767 fiolek leku Veklury 100 mg (MZ 2020). W dniu 7 października 2020 r. Ministerstwo Zdrowia zawarło umowę ramową w ramach przetargu unijnego „*FRAMEWORK CONTRACT for the supply of Veklury (remdesivir) for the treatment of COVID-19 patients requiring supplemental oxygen, NUMBER – SANTE/2020/C3/048*” (MZ 2021, EU 2020). Rząd Polski zakupił w ramach tej umowy ramowej 80 000 fiolek leku Veklury 100 mg (MZ 2020).

Ponadto 9 października 2020 r. Polska podpisała umowę wykonawczą z Gilead Sciences Polska Sp. z o.o. – wytwórcą leku. Harmonogram dostaw wynikający z tej umowy zakładał następujące transze dostaw: październik 2020 r. – 20 tys. fiolek, listopad i grudzień 2020 r. po 15 tys. fiolek i styczeń – marzec 2021 r. po 10 tys. fiolek (MZ 2020). Zgodnie ze „*Sprawozdaniem z realizacji ustawy z dnia 2 marca 2020 r. o szczególnych rozwiązaniach związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, innych chorób zakaźnych oraz wywołanych nimi sytuacji kryzysowych za okres marzec – sierpień 2021 r.*” w okresie od marca do maja 2021 r. Rząd Polski podpisał 3 aneksy do wspomnianej wyżej umowy. We wskazanym okresie zakontraktowano produkt leczniczy Veklury w ilości: marzec 2021 r. – 52 000 fiolek, kwiecień 2021 r. – 156 000 fiolek, maj 2021 r. – 32 000 fiolek. Lek dystrybuowany był do podmiotów leczniczych za pośrednictwem Rządowej Agencji Rezerw Strategicznych (RARS). W okresie od marca do sierpnia 2021 r. zostały uruchomione środki w wysokości 492 700,7 tys. zł, które przeznaczono na zakup i dystrybucję leku remdesiwir (MZ 2022).

Produkt leczniczy Lagevrio, zgodnie z rekomendacją Europejskiej Agencji Leków (EMA) z dnia 22 listopada 2021 r., pomimo braku dopuszczenia do obrotu w Unii Europejskiej, mógł być stosowany w leczeniu osób dorosłych z COVID-19, które nie wymagały tlenoterapii i były w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju ciężkiego COVID-19 (EMA Lagevrio 2021). Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia zarówno placówki Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), jak i inne podmioty lecznicze, prowadzące leczenie

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

pacjentów z COVID-19, należących do grupy ciężkiego przebiegu (zgodnie z kryteriami włączenia), miały możliwość pozyskania produktu leczniczego Lagevrio, molnupiravir, w celu prowadzenia terapii. Zaopatrzenie w produkt leczniczy następowało nieodpłatnie, w ramach dostaw z Rządowej Agencji Rezerw Strategicznych (RARS). Warunkiem realizacji dostawy było złożenie prawidłowego zamówienia w Systemie Dystrybucji Szczepionek (SDS) (*MZ Lagevrio 2022, MZ Lagevrio 2022a*).

Na posiedzeniu doraźnym Zespołu problemowego ds. ochrony zdrowia Rady Dialogu Społecznego, które odbyło się w dniu 26 lipca 2022 r. Pan Łukasz Szmulski, Dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji w MZ podkreślał, że „zasoby leków są wysokie i były konsultowane m.in. z prof. Andrzejem Horbanem, konsultantem krajowym w dziedzinie chorób zakaźnych, a resort pozostaje w stałym kontakcie z ich producentami. Przyznał jednocześnie, że rząd zrezygnował z zakupu molnupirawiru, a zainteresowanie gabinetów POZ lekami było nikłe” (*MZ Lagevrio 2022b*).

Należy jednak podkreślić, że CHMP przy EMA dnia 24 lutego 2023 r. wydała odmowną decyzję o rejestracji leku Lagevrio w leczeniu pacjentów z COVID-19 niewymagających tlenoterapii i ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ciężkiego przebiegu choroby. Decyzję podjęto z uwagi na niemożność wykazania korzyści klinicznej w rozpatrywanej populacji (*CHMP EMA Lagevrio 2023, CHMP EMA Lagevrio 2023a*).

2.7.2.1 Leczenie finansowane w szpitalach tradycyjnych i tymczasowych

Początkowo środki na pokrycie wydatków związanych z świadczeniami medycznymi udzielanymi w związku z przeciwdziałaniem COVID-19, w tym transportem sanitarnym, pochodziły z budżetu państwa, z części której dysponentem jest minister właściwy do spraw zdrowia lub z Funduszu Przeciwdziałania COVID-19 (*NFZ 2021*).

Ze względu na utrzymujący się spadek liczby zakażeń COVID-19 oraz postępujący spadek hospitalizacji, poleceniem z 28 lutego 2022 roku, Minister Zdrowia zdecydował o zakończeniu specjalnego trybu finansowania części świadczeń covidowych z Funduszu Przeciwdziałania COVID-19, a po 31 marca 2022 r. finansowanie części tych świadczeń przejął Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Z Funduszu Przeciwdziałania COVID-19 począwszy od 1 kwietnia 2022 r. pokrywane były koszty szczepień przeciw COVID-19 oraz rehabilitacji pocovidowej (stacjonarnej, ambulatoryjnej, dziennej, domowej i psychiatrycznej), natomiast ze środków NFZ finansowane było leczenie pacjentów z COVID-19. Świadczenia związane z leczeniem pacjentów z COVID-19 były rozliczane w ramach obowiązujących umów z NFZ, na podstawie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (*NFZ 2022*), zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie zasad sprawozdawania oraz warunków rozliczania świadczeń

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

opieki zdrowotnej związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19 (NFZ 35/2022/DSOZ). Od dnia 1 lipca 2022 r. zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ specjalnym trybem finansowania objęte jest wyłącznie przeprowadzanie szczepień (NFZ 70/2022/DSOZ).

Zgodnie z treścią uzasadnienia do Zarządzenia nr 41/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2022 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne od 1 kwietnia 2022 r. świadczenia udzielane na rzecz pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 mogą być rozliczane w ramach następujących Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP):

- D18 Zapalenie płuc nietypowe, gdzie warunkiem jest wskazanie rozpoznania zasadniczego U07.1 COVID-19 oraz rozpoznania współistniejącego J12.8 Zapalenie płuc wywołane innym wirusem;
- D52 Niewydolność oddechowa, gdzie warunkiem jest wskazanie rozpoznania zasadniczego U07.1 COVID-19 oraz rozpoznania współistniejącego z listy z tej grupy;
- P04 Choroby dolnych dróg oddechowych;
- P30 Infekcje wirusowe określone;
- S57 Inne choroby wirusowe (NFZ 41/2022/DSOZ).

Jednocześnie, pozostawiono finansowanie produktu z załącznika nr 1c do zarządzenia: 5.53.01.0001535 Koszt pobytu związanego z udzielaniem świadczeń opieki zdrowotnej na rzecz pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 o wartości 415 pkt możliwy do jednorazowego dosumowania w trakcie pobytu pacjenta, którego hospitalizacja nastąpiła z powodu leczenia specjalistycznego, z równoczesnym potwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Powyższe JGP nie podlegają sumowaniu z tym produktem rozliczeniowym (NFZ 41/2022/DSOZ).

Ponadto w załączniku nr 9 do Zarządzenia nr 41/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Charakterystyka grup) wprowadzono, poprzez dodanie warunków w wybranych JGP, rozpoznania dotyczące leczenia pocovidowych powikłań u dzieci: U10 – Wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19 oraz U10.9 – Wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19, nieokreślony. Rozpoznanie te wprowadzono dla grup JG:

- P12 Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne;
- P20 Choroby skóry, układu mięśniowo-kostnego lub tkanki łącznej;
- P21 Choroby układu krążenia;

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

-
- P37 Zaburzenia rytmu serca < 1 r.ż. lub < 18 r.ż. z powikłaniami i chorobami współistniejącymi;
 - P40 Inne choroby układu krążenia < 1 r.ż. albo < 18 r.ż. z pw.) (NFZ 41/2022/DSOZ).

2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na COVID-19 stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Jak wykazał przegląd systematyczny obejmujący 27 badań z terenu m.in. Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Niemiec, Francji, Włochy, Turcji i Chin wzrost kosztów leczenia zakażenia SARS-CoV-2 związany był głównie z koniecznością przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii i wdrożenia postępowania obejmującego np. wentylację mechaniczną, co prowadziło do średniego wzrostu kosztów leczenia z 2 082,65 \$ (SD: 345,04) do 2 990,76 \$ (SD: 545,98) (Richards 2022). Przykładowo w badaniu przeprowadzonym wśród 173 942 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych hospitalizowanych z powodu COVID-19 oszacowano, że średni koszt leczenia szpitalnego pacjentów bez konieczności leczenia na oddziale intensywnej terapii i bez konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej (n=128 063) wynosił 14 325 \$ (16 750 \$), podczas gdy u pacjentów wymagających obu tych procedur (n=21 632) 78 245 \$ (SD: 81 621 \$) (Di Fusco 2021).

W innym badaniu przeprowadzonym wśród chorych z COVID-19 zdiagnozowanym w okresie od maja do grudnia 2020 r. (a więc przed wprowadzeniem szczepień) oceniano koszty leczenia pacjentów leczonych wyłącznie warunkach ambulatoryjnych w porównaniu do kosztów ponoszonych w trakcie opieki nad pacjentami, którzy wymagali hospitalizacji z powodu COVID-19. Analiza wykazała, że średni koszt leczenia ambulatoryjnego pacjentów o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu COVID-19, bez hospitalizacji (n=228 897) wyniósł 4 309 \$, natomiast pacjentów z ciężkim przebiegiem, hospitalizowanych (n=7 692) 55 970 \$ (Scott 2022).

Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez polskie społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego oraz zmieniającą się formę finansowania opieki nad pacjentami z COVID-19. W początkowym okresie trwania pandemii środki finansowe na ten cel pochodziły z budżetu państwa, z części której dysponentem jest minister właściwy do spraw zdrowia lub z Funduszu Przeciwdziałania COVID-19 (NFZ 2021). Po 31 marca 2022 r. z Funduszu Przeciwdziałania COVID-19 pokrywane były wyłącznie koszty szczepień przeciw COVID-19 oraz rehabilitacji pocovidowej (stacjonarnej, ambulatoryjnej, dziennej, domowej i psychiatrycznej), natomiast ze środków NFZ finansowane jest leczenie pacjentów z COVID-19. Świadczenia związane z leczeniem pacjentów z COVID-19 są rozliczane w ramach obowiązujących umów z NFZ, na podstawie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (NFZ 2022).

Zgodnie ze „Sprawozdaniem z realizacji ustawy z dnia 2 marca 2020 r. o szczególnych rozwiązaniach związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, innych chorób zakaźnych oraz

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

wywołanych nimi sytuacji kryzysowych za okres marzec – sierpień 2021 r.” z puli środków Funduszu Przeciwdziałania COVID-19 będącej w dyspozycji Ministra Zdrowia w wysokości 10.131.000.000,00 zł do dnia 31 sierpnia 2021 r. uruchomiono środki w łącznej wysokości 4 769 867 558,35 zł, z czego 14% (665 632 418,46 zł) stanowiły środki przekazane do NFZ na sfinansowanie kosztów świadczeń opieki zdrowotnej, w tym transportu sanitarnego, udzielonych w związku z przeciwdziałaniem COVID-19 przez podmioty wykonujące działalność leczniczą oraz lekarzy i lekarzy dentystów, wpisanych do wykazu, o którym mowa w art. 7 ust. 1 ustawy COVID-19, a 2,9% (138 661 210,67 zł) środki przekazane do Centralnej Bazy Rezerw Sanitarno Przeciwepidemicznych, na zakup sprzętu medycznego, wyrobów medycznych i innych produktów, niezbędnych do zapobiegania oraz zwalczania zakażenia wirusem SARS-CoV-2 jak i zakup sprzętu komputerowego niezbędnego do pracy zdalnej w związku z wystąpieniem COVID-19 (szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej). Jak podano we wspomnianym dokumencie, w okresie od marca do sierpnia 2021 r. zostały uruchomione środki w wysokości 492 700,7 tys. zł, które przeznaczono na zakup i dystrybucję leku remdesiwir (MZ 2022).

Tabela 19. Wydatki z puli środków Funduszu Przeciwdziałania COVID-19 będącej w dyspozycji Ministra Zdrowia do dnia 31.08.2021 r. (MZ 2022).

Składowa wydatków	Wysokość poniesionych wydatków
<ul style="list-style-type: none"> • <u>środki przekazane do Centralnej Bazy Rezerw Sanitarno Przeciwepidemicznych, na zakup sprzętu medycznego, wyrobów medycznych i innych produktów, niezbędnych do zapobiegania oraz zwalczania zakażenia wirusem SARS-CoV-2 jak i zakup sprzętu komputerowego niezbędnego do pracy zdalnej w związku z wystąpieniem COVID-19</u> 	138 661 210,67 zł
<ul style="list-style-type: none"> • środki przekazane do Centrum e-Zdrowia (wcześniej Centrum Systemów Informatycznych Ochrony Zdrowia), z przeznaczeniem na dostosowanie systemów informatycznych ochrony zdrowia do potrzeb przeciwdziałania COVID-19 	3 382 150,67 zł
<ul style="list-style-type: none"> • środki przekazane do Ministerstwa Zdrowia, z przeznaczeniem na zakup usługi w zakresie wykonania testów pozwalających na potwierdzenie lub wykluczenie aktywnego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 oraz środków do dezynfekcji 	115 566 000,00 zł
<ul style="list-style-type: none"> • <u>środki przekazane do NFZ na sfinansowanie kosztów świadczeń opieki zdrowotnej, w tym transportu sanitarnego, udzielonych w związku z przeciwdziałaniem COVID-19 przez podmioty wykonujące działalność leczniczą oraz lekarzy i lekarzy dentystów, wpisanych do wykazu, o którym mowa w art. 7 ust. 1 ustawy COVID-19</u> 	665 632 418,46 zł
<ul style="list-style-type: none"> • środki przekazane do NFZ na sfinansowanie kosztów przyznania osobom uczestniczącym w udzielaniu świadczeń zdrowotnych, objętych ograniczeniem, o którym mowa w § 1 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2020 r. w sprawie standardów w zakresie ograniczeń przy udzielaniu świadczeń opieki zdrowotnej pacjentom innym niż z podejrzeniem lub zakażeniem wirusem SARS-CoV2 przez osoby wykonujące zawód medyczny mające bezpośredni kontakt z pacjentami z podejrzeniem lub zakażeniem tym wirusem (Dz. U. poz. 775), dodatkowego świadczenia pieniężnego, wypłacanego miesięcznie, przez okres objęcia ograniczeniem na podstawie umowy lub porozumienia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19 	32 045 404,41 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

Składowa wydatków	Wysokość poniesionych wydatków
<ul style="list-style-type: none"> środki przekazane do NFZ na sfinansowanie kosztów zawarcia z podmiotami (laboratoria), z wyłączeniem podmiotów posiadających status państwowych jednostek budżetowych, które wyrażą zgodę na ich zawarcie, umów o wykonywanie testów diagnostycznych RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 	35 201 140 zł
<ul style="list-style-type: none"> środki przekazane do NFZ na sfinansowanie kosztów zapewnienia personelowi szpitali jednoprofilowych, szpitali z oddziałami zakaźnymi zamieszczonych w wykazie, o którym mowa w art. 7 ust. 3 ustawy COVID-19, możliwości odpoczynku nocnego lub odpoczynku po zakończeniu wykonywania czynności zawodowych lub służbowych w danym dniu, poza miejscem zamieszkania 	864 224,80 zł
Całość wydatków:	4 769 867 558,35 zł

Do 31 marca 2021 finansowanie hospitalizacji i leczenia pacjentów z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 odbywało się z Funduszu Przeciwdziałania COVID-19. Zgodnie z treścią Zarządzenia NR 14/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lutego 2022 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie zasad sprawozdawania oraz warunków rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19 wycena świadczenia związanego z hospitalizacją pacjenta leczonego z powodu COVID-19 była zależna bezpośrednio od jego stanu – w przypadku pacjentów z $SpO_2 \geq 95\%$ wynosiła 330 zł/osobodzień, a w przypadku bardziej nasilonych objawów oddechowych od 630 zł/osobodzień, w przypadku pacjentów z $SpO_2 < 95\%$ do 1 154 zł/osobodzień w przypadku pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej poza OAiIT (NFZ 14/2022/DSOZ). Informacje o kosztach ponoszonych przez NFZ związanych z hospitalizacją pacjentów z COVID-19 podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wycena hospitalizacji związanych z leczeniem COVID-19 wg NFZ 14/2022/DSOZ.

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego COVID	Wartość w zł
99.03.0010	Hospitalizacja pacjenta związana z leczeniem COVID-19- $SpO_2 \geq 95\%$	330
99.03.0009	Hospitalizacja pacjenta związana z leczeniem COVID-19- $SpO_2 < 95\%$	630
99.03.0008	Hospitalizacja związana z leczeniem COVID-19 pacjenta wymagającego wentylacji mechanicznej poza OAiIT	1 154
99.03.0016	Hospitalizacja związana z leczeniem COVID-19 pacjenta, w tym wymagającego wentylacji mechanicznej, w szpitalu tymczasowym	2 428
99.04.0001	Hospitalizacja związana z leczeniem COVID-19 w OAiIT	iloczyn wartości punktowej zgodnej z wartością określoną w załącznikach nr 1ts oraz nr 1c do obowiązującego zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne i świadczenia wyspecjalistyczne i ceny za punkt 1,16 zł*

OAiIT – Oddział Anestezjologii i Intensywnej 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

* załącznik 1c zgodnie z NFZ NR 87/2022/DSOZ; załącznik 1ts zgodnie z NFZ 1/2022/DSOZ.

Począwszy od 1 kwietnia 2022 r. świadczenia udzielane na rzecz pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): D18, D52, P04, P30 i S57 (NFZ 41/2022/DSOZ).

Wartość punktową hospitalizacji zgodnie z załącznikiem numer 2 do NFZ 41/2022/DSOZ przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Wartość punktowa hospitalizacji rozliczanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, dla których możliwe jest rozliczenie leczenia pacjentów z COVID-19 (NFZ 41/2022/DSOZ).

Kod grupy	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacja planowa	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa hospitalizacja < 3 dni	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
D18	5.51.01.0004018		4 252		32	2 126	236
D52	5.51.01.0004052		2 835		24	1 418	177
P04	5.51.01.0014004	62,04	3 476	3 198			
P30	5.51.01.0014030		4 011				
S57	5.51.01.0016057		1 504		17	752	167

W chwili obecnej dostępne są dane rozliczeniowe w ramach grup JGP w latach 2018-2020. W tabeli poniżej podsumowano dane dotyczące hospitalizacji sprawozdawane w systemie JGP dotyczące grup w okresie do 2020 r. dla grup D18, D52, P04, P30 i S57 (NFZ 2022).

Tabela 22. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów dla grup D18, D52, P04, P30 i S57 (NFZ 2022).

Rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	mediana długości hospitalizacji [dni]	wartość hospitalizacji
D18				
2020	36 317	37 353	7	4 185,22
2019	43 809	45 790	8	4 224,41
2018	49 801	51 918	8	3 876,52
D52				
2020	12 251	13 354	7	8 623,64
2019	18 828	21 428	7	7 566,60
2018	20 145	22 967	7	6 605,24
P04				
2020	20 290	20 814	5	3 621,45

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

Rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	mediana długości hospitalizacji [dni]	wartość hospitalizacji
2019	38 909	40 443	6	3 531,26
2018	57 294	60 300	6	3 334,42
P30				
2020	11 691	11 817	5	4 180,10
2019	10 978	11 084	5	4 054,64
2018	774	779	6	3 903,72
S57				
2020	5 831	5 889	4	1 905,61
2019	2 280	2 387	4	1 374,66
2018	2 328	2 398	4	1 392,01

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu COVID-19 (ICD-10 U07.1) w 2021 roku wydano 500 950 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 3 903 292. Liczba zaświadczeń lekarskich jest niższa w porównaniu z pierwszym rokiem trwania pandemii, o 19%, co może mieć związek ze stopniowym wyszczepianiem się społeczeństwa i nabywaniem odporności na zakażenie po przebytej chorobie. Należy przy tym zauważyć, że możliwe jest również wydanie zaświadczeń lekarskich z innymi kodami rozpoznania wg ICD-10 związanymi z zachorowaniem na COVID-19: U08 – Historia przebiegu COVID-19 u pacjenta, U09 – Zdrowie pacjenta po zakończeniu COVID-19 oraz U10 – Wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19. Liczba zaświadczeń lekarskich wydanych z tych rozpoznań w 2021 r. wyniosła odpowiednio 8 431 dla kodu U08, 142 621 dla kodu U09 i 1 172 dla kodu U10. Szczegółowe dane za lata 2020 i 2021 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 przypisywanymi COVID-19 (ZUS 2022).

Rok	U07.1 COVID-19	U08 Historia przebiegu COVID-19 u pacjenta	U09 Zdrowie pacjenta po zakończeniu COVID-19	U10 Wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19
Liczba dni absencji chorobowej				
2021	3 903 292	84 002	1 417 452	15 718
2020	4 835 175	-	6 524	-
Liczba zaświadczeń lekarskich				
2021	500 950	8 431	142 621	1 172
2020	617 906	-	615	-

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

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2021 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania ICD-10 U07 COVID-19 (awaryjne użycie) wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 27 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 214 osób. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 przypisywanymi COVID-19 (U07, U08, U09, U10) w latach 2020 i 2021 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 24. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 przypisywanymi COVID-19 (ZUS 2022).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
U07 COVID-19								
2021	27	20	7	-	214	132	82	-
2020	34	16	18	-	8	4	4	-
U08 Historia przebiegu COVID-19 u pacjenta								
2021	8	7	1	-	14	9	5	-
2020	-	-	-	-	-	-	-	-
U09 Zdrowie pacjenta po zakończeniu COVID-19								
2021	37	25	12	-	413	262	151	-
2020	-	-	-	-	-	-	-	-
U10 Wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19								
2021	1	-	1	-	14	11	3	-
2020	-	-	-	-	-	-	-	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2021 ogółem wydano 1 orzeczenie rentowe (orzeczenie

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

pierwszorazowe). Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do roku wcześniejszego. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 25. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla rozpoznań ICD-10 przypisywanych COVID-19 (ZUS 2022).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2021	1 [^]	-	1 [^]	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2020	2 [*]	-	-	2 [*]	1 [*]	-	1 [*]	-
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2021	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2020	1 [*]	-	-	1 [*]	-	-	-	-
całkowita niezdolność do pracy								
2021	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2020	1 [*]	-	-	1 [*]	1 [*]	-	-	1 [*]
częściowa niezdolność do pracy								
2021	1 [^]	-	1 [^]	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2020	-	-	-	-	-	-	-	-

* U07 – COVID-19;

[^] U08 – Historia przebiegu COVID-19 u pacjenta.

2.9 Wpływ choroby na jakość życia

Zaburzenia psychiczne należą do głównych globalnych przyczyn obciążenia zdrowotnego. Już w 2019 r. wykazano, że dwoma najbardziej upośledzającymi zaburzeniami psychicznymi były zaburzenia depresyjne i lękowe, oba wskazywane wśród 25 głównych przyczyn obciążenia zdrowotnego. Oprócz bezpośrednich skutków zdrowotnych COVID-19 pandemia zmieniła, a wręcz stworzyła środowisko, w którym pogorszeniu uległo również wiele czynników warunkujących zdrowie psychiczne. Ograniczenia społeczne, lockdowny, zamknięcia szkół i biznesów, pociągające za sobą spadek wskaźników ekonomicznych i niejednokrotnie utratę środków do życia oraz dynamicznie zmieniające się priorytety rządów w ich próbach kontrolowania pandemii COVID-19 mogły znacząco wpłynąć na zdrowie psychiczne populacji (MDC 2021). Jak zauważają autorzy raportu zrzeszeni w koalicji Nauka przeciw Pandemii stan pandemii już dawno przestał być tożsamy jedynie ze stanem potencjalnego zagrożenia zdrowia lub życia, a przeobraził się w sytuację, w której większość sfer życia osobistego, rodzinnego i społecznego zostało zmienione lub ograniczone. Te zmiany i ograniczenia stanowią zespół stresorów w ciągły i negatywny sposób

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

oddziałujących na psychikę stres ostry i przewlekły, oraz różne warianty zaburzeń przewlekłych, jak zespół stresu pourazowego, zespół wypalenia, zespół przewlekłego zmęczenia, zaburzenia snu, zaburzenia lękowe, lękowo-depresyjne i depresyjne i kryzys egzystencjalny (Fal 2021).

W badaniach najczęściej zgłaszanymi czynnikami korelującymi z pogorszoną jakością życia związaną z zachorowaniem na COVID-19 były starszy wiek, płeć żeńska i choroby współistniejące (Rodríguez-Galán 2022, Poudel 2021). Badania wykazały również, że większa liczba i/lub intensywność objawów COVID-19 była związana z gorszym HRQoL. Ponadto innymi czynnikami zidentyfikowanymi jako związane z obniżonym HRQoL u osób, które przeżyły COVID-19, były przyjęcie na oddział intensywnej terapii i długość pobytu w szpitalu (Umbrello 2022).

Należy zwrócić uwagę, że nawet po rekonwalescencji u ozdowieńców zgłaszano szereg następstw neurologicznych i psychiatrycznych, takich jak ból głowy, hiposmia, bóle mięśni, neuropatia, encefalopatie, zaburzenia neuropoznawcze. U znacznej części pacjentów miesiąc po przebyciu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wykrywa się zmniejszenie jakości życia związaną ze zdrowiem i pogorszenie objawów zdrowia psychicznego m.in. nasilenie lęku, depresja, występujący stres pourazowy, a także zaburzenia snu i uporczywe zmęczenie (Rass 2022).

W przeglądzie systematycznym, który objął 48 badań przeprowadzonych w 204 państwach na całym świecie w pierwszym roku po wykryciu rozprzestrzeniania się zakażenia COVID-19 tj. od 1 stycznia 2020 r. do 29 stycznia 2021 r. oszacowano wpływ pandemii COVID-19 na rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych i lękowych. Badanie to wykazało, że zmniejszenie się mobilności ludności oraz wzrastające dobowe wskaźniki zachorowalności na COVID-19 były istotnie statystycznie związane ze zwiększaniem się rozpowszechnienia tych stanów psychicznych – współczynnik regresji dla zaburzeń depresyjnych wyniósł 0,9 (95% UI: 0,1; 1,8), $p=0,029$ w przypadku oceny mobilności i 18,1 (95% UI: 7,9; 28,3), $p=0,0005$ w przypadku oceny dziennej liczby zakażeń wirusem SARS-CoV-2 oraz odpowiednio dla zaburzeń lękowych 0,9 (95% UI: 0,1; 1,7), $p=0,022$ i 13,8 (95% UI: 10,7; 17,0), $p<0,0001$ (MDC 2021).

W polskim badaniu oceniającym jakość życia seniorów (w wieku ≥ 60 lat) w pierwszym roku pandemii COVID-19 59,5% respondentów zadeklarowało, że ich kondycja psychiczna jest gorsza niż przed pandemią, a 46% deklaroowało, że jednocześnie ograniczyła relację z innymi ludźmi i odczuwało brak z powodu mniejszej liczby kontaktów i spadku ich jakości (Senior.hub 2021). Szacuje się, że w skali globalnej pandemia COVID-19 była „odpowiedzialna” za 53,2 miliona dodatkowych przypadków zaburzeń depresyjnych (wzrost o 27,6%) i 76,2 miliona dodatkowych przypadków zaburzeń lękowych (wzrost o 25,6%). Ich całkowite rozpowszechnienie wyniosło 3152,9 przypadków na 100 000 osób dla zaburzeń depresyjnych

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

i 4802,4 przypadków na 100 000 osób dla zaburzeń lękowych. Łącznie w 2020 r. w skali światowej zaburzenia depresyjne i zaburzenia lękowe były przyczyną obciążenia zdrowotnego na poziomie odpowiednio 49,4 miliona DALY i 44,5 miliona DALY (MDC 2021).

2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19) wywołana przez koronawirusa SARS-CoV-2 została zgłoszona po raz pierwszy pod koniec grudnia 2019 r., a już w marcu 2020 r. została uznana przez Światową Organizację Zdrowia za pandemię. Globalne rozprzestrzenianie się wirusa zmusiło władze do nałożenia lockdownów, zalecania różnych środków sanitarnych i wykonywania codziennych testów diagnostycznych. Pandemia COVID-19 szybko znacznie obciążyła i/lub sparaliżowała system opieki zdrowotnej, doprowadziła do kryzysu gospodarczego i licznych zmian w różnych warstwach życia społecznego. W ciągu pierwszego roku COVID-19 przypisano prawie 1,9 miliona zgonów, a w 2021 roku odnotowano dodatkowe 3,55 miliona zgonów. Sugeruje się jednak, że liczby te mogą być w dużej mierze niedoszacowane, a globalna nadmiarowa liczba zgonów jest dwukrotnie lub nawet czterokrotnie wyższa w latach 2020–2021 (Rahmah 2022).

Bezprecedensowa reakcja społeczności naukowej na pandemię doprowadziła do szybkich odkryć dotyczących wirusa SARS-CoV-2 (Rahmah 2022), a międzynarodowe wysiłki w celu znalezienia środków terapeutycznych skutecznych w zapobieganiu i leczeniu COVID-19 zaowocowały dopuszczeniem do leczenia szeregu szczepionek, przeciwciał i drobnocząsteczkowych leków przeciwwirusowych (Yang 2022).

Klinicznie większość pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 jest bezobjawowa lub z łagodną chorobą wymagającą leczenia ambulatoryjnego, a tylko u niewielkiej części rozwija się ciężka lub krytyczna postać COVID-19 wymagająca hospitalizacji lub leczenia na oddziale intensywnej terapii. Zapobieganie progresji do ciężkiej postaci COVID-19 stało się ważną kwestią społeczno-medyczną, szczególnie dla pacjentów z grup wysokiego ryzyka. Skuteczne działania na rzecz zapobiegania progresji choroby może bowiem zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność COVID-19, a także obciążenie systemu opieki zdrowotnej (Lai 2022).

Wprowadzenie i powszechne podawanie szczepionek COVID-19 zostało uznane za kamień milowy w wysiłku o ograniczenie nasilenia zakażenia (Ouyang 2022). Szczepienia uznawane są za wysoce skuteczny sposób ochrony przed ciężkim przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2, jednakże niektóre osoby wciąż pozostają niezaszczepione, a niektóre grupy ryzyka mogą mieć zmniejszoną ochronę (np. pacjenci z obniżoną odpornością). Dodatkowo, zmniejszająca się z czasem skuteczność szczepionek oraz duża zmienność

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

wirusa i powstanie nowych jego wariantów, na które nie działają dostępne na rynku szczepionki może również prowadzić do przełomowych infekcji u osób zaszczepionych (CADTH 2022).

Doustne leki przeciwwirusowe dają możliwość opanowania zakażenia SARS-CoV-2 bez konieczności hospitalizacji, zmniejszając ryzyko progresji do ciężkich postaci COVID-19 i odciążając system opieki zdrowotnej. Stanowią więc część strategii dostosowania do długoterminowego współistnienia z SARS-CoV-2. Kluczowe znaczenie ma zapewnienie równego i sprawiedliwego globalnego dostępu do obecnie dostępnych doustnych leków przeciwwirusowych oraz umożliwienie łatwego dostępu do tych leków (Rahmah 2022).

Odpowiedź na tę wysoko niezaspokojoną obecnie potrzebę kliniczną stanowi objęcie refundacją apteczną produktu leczniczego Paxlovid, będącego kombinacją dwóch substancji z grupy leków przeciwwirusowych. Udostępnienie tego doustnego leku w aptece umożliwi jednocześnie rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego w optymalnym momencie, kiedy u chorego występują jedynie łagodne lub umiarkowane objawy zakażenia SARS-CoV-2 i zapobiegnie przejściu w ciężką postać choroby COVID-19.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek Paxlovid wskazany jest 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 należy podać jak najszybciej po rozpoznaniu COVID-19 i w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów. Zaleca się ukończenie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia, nawet jeśli pacjent wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu COVID-19 po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Paxlovid. (*ChPL Paxlovid 2023*). Produktu leczniczego Paxlovid nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie) oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (*ChPL Paxlovid 2023*).

Do badania rejestracyjnego *EPIC-HR* włączano dorosłych pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2. U chorych początek wymienionych poniżej objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z COVID-19 musiał wystąpić w okresie 5 dni przed randomizacją i co najmniej jeden objaw docelowy specyficzny dla COVID-19 był obecny w dniu randomizacji (wyróżniony pogrubioną czcionką) (*Hammond 2022*): **kaszel, duszność lub trudności w oddychaniu, gorączka (udokumentowana temperatura >38 °C lub subiektywne objawy [np. uczucie gorączki]), dreszcze lub drżenia, osłabienie (brak energii lub zmęczenie), bóle mięśni lub ciała, biegunka, nudności, wymioty, ból głowy, zapalenie gardła, zatkanie nos lub katar**, uczucie gorączki, utrata węchu, utrata smaku.

W badaniu *EPIC-HR* jako osoby o zwiększonym ryzyku progresji do ciężkiej postaci COVID-19 traktowano pacjentów z co najmniej jedną z wymienionych cech: cukrzycą, nadwagą (BMI > 25 kg/m²), przewlekłą chorobą płuc (w tym astmą), przewlekłą chorobą nerek, palących tytoń, chorobą immunosupresyjną lub leczonych immunosupresyjnie, chorobą układu krążenia, nadciśnieniem tętniczym, niedokrwistością sierpowatokrwinkową, zaburzeniami neurorozwojowymi, czynnym nowotworem, zależnością od medycznych rozwiązań technologicznych albo, niezależnie od chorób współistniejących w wywiadzie, w wieku 60 lat i powyżej (*ChPL Paxlovid 2023, Hammond 2022*).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że lek ten 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* – przykładowo zalecenia brytyjskie definiują tę populację bardzo szeroko i szczegółowo. W tabeli poniżej podsumowano definicje grup wysokiego ryzyka rozwoju ciężkiego przebiegu COVID-19 wg wskazania rejestracyjnego oraz wytycznych klinicznych.

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. Definicje grup wysokiego ryzyka rozwoju ciężkiego przebiegu COVID-19 wg wskazania refundacyjnego i rejestracyjnego dla leku Paxlovid oraz wytycznych klinicznych.

	Kryteria refundacyjne dla leku Paxlovid	Kryteria kwalifikacji do badania EPIC-HR	Wytyczne PTELChZ 2022	Wytyczne ESCMID 2022	Wytyczne NHS 2022a
	wiek \geq 65 lat	+	+		
	otyłość (BMI \geq 35 kg/m ²)	+	+	+	
	przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg stosowania codziennej terapii)	+	+	+	
1.obecność przynajmniej 3 czynników ryzyka spośród następujących:	choroby sercowo-naczyniowe: zawał serca, udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA), niewydolność serca, dławica piersiowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszłone interwencje wieńcowe, endarterektomia tętnicy szyjnej, pomostowanie aorty, kardiomiopatia	+(wywiad w kierunku: zawał serca, udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA), niewydolność serca, dławica piersiowa z przepisaną nitrogliceryną, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszłone interwencje wieńcowe, endarterektomia tętnicy szyjnej czy pomostowanie aorty)	+(przewlekła niewydolność serca)	+(choroba sercowo-naczyniowa)	
	cukrzyca	+	+	+	
	przewlekła choroba nerek	+	+	+	+
2.niedobory odporności lub przewlekłe stosowanie immunosupresantów		+	+	+	+
3.aktywny nowotwór złośliwy		+(aktywny nowotwór, inny niż miejscowy rak skóry, w tym te wymagające leczenia, o ile terapia, która musi być podawana lub kontynuowana podczas trwania badania, nie należy do zabronionych leków w protokole)	+(choroba nowotworowa)	+(guzy narządów litych i nowotwory hematologiczne)	+(guzy lite i nowotwory hematologiczne, osoby poddane terapii CAR-T)

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

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Paxlovid ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie 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);
- 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 analizach jest zasadniczo zgodna z populacją ITT (z ang. *intent to treat*) badania rejestracyjnego *EPIC-HR*, przy czym kryteria wysokiego ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 określone we wnioskowanym wskazaniu są bardziej precyzyjne i restrykcyjne niż w badaniu rejestracyjnym. Kryteria te są tak sformułowane, by refundacja leku Paxlovid dotyczyła populacji o najwyższym i precyzyjnie zdefiniowanym ryzyku progresji do ciężkiej postaci COVID-19, tj. osób z 3 współwystępującymi czynnikami ryzyka (przewlekłą chorobą płuc, chorobą sercowo-naczyniową, cukrzycą,

przewlekłą chorobą nerek lub otyłością – dorosłych bez względu na wiek) lub starszych osób (≥ 65 lat) z dwoma współistniejącymi czynnikami ryzyka (wskazanymi uprzednio), lub osób dorosłych o szczególnym ryzyku progresji, tj. z niedoborami odporności lub przewlekłe stosującymi immunosupresanty; lub z aktywną chorobą nowotworową. Należy podkreślić, że w badaniu *EPIC-HR* wykazano istotną statystycznie i podobną skuteczność leku Paxlovid bez względu na rodzaj czynników ryzyka czy liczbę współwystępujących czynników ryzyka, niemniej efekt bezwzględny leczenia będzie najbardziej wyrażony wśród osób o najwyższym liczbowo ryzyku progresji, czyli w grupach wskazanych przez kryteria refundacyjne.

Dodatkowo ze względu na charakter refundacji w polskich warunkach w ramach niniejszego wniosku (lista apteczna) należy włączać badania, gdzie leczenie preparatem Paxlovid jest rozpoczynane w warunkach ambulatoryjnych. Umożliwi to ocenę jednej z głównych korzyści leku polegającą na zmniejszeniu ryzyka hospitalizacji, co będzie zgodne z analizowanym problemem decyzyjnym. Oczywiście kontynuacja leczenia w warunkach szpitalnych nie powinna powodować wykluczenia badania, gdyż zgodnie z zapisem ChPL: zaleca się ukończenie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia, nawet jeśli pacjent wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu COVID-19 po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Paxlovid.

4 Liczebność populacji docelowej

Roczna liczebność populacji docelowej dla leku Paxlovid jest uwarunkowana zarówno aktualną sytuacją epidemiczną (liczbą zakażeń koronawirusem SARS-CoV-2), jak i rozpowszechnieniem w populacji czynników ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19, określonych ze wskazaniu refundacyjnym (zob. Rozdział 3). Z tego względu, oszacowanie liczebności populacji składa się z następujących etapów:

- Prognoza rocznej liczby nowych potwierdzonych przypadków COVID-19 w populacji osób dorosłych
- Oszacowanie rozpowszechnienia czynników ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19, określonych ze wskazaniu refundacyjnym produktu Paxlovid, w populacji osób dorosłych
- Oszacowanie rozpowszechnienia czynników ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19, określonych ze wskazaniu refundacyjnym produktu Paxlovid, wśród osób dorosłych z potwierdzonym COVID-19
- Oszacowanie udziału przypadków bezobjawowych, niewymagających tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19), w łącznej liczbie nowych potwierdzonych przypadków COVID-19.

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. 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 oszacowaniu liczebności populacji 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.

Prognozowana w modelu IHME liczba potwierdzonych przypadków COVID w rozważanym 12-miesięcznym przedziale czasowym wynosi 613,4 tys. (wszystkie grupy wiekowe). Przyjmując 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”, że 91,1% stwierdzonych przypadków dotyczy osób dorosłych, roczna liczba stwierdzonych przypadków COVID-19 u osób dorosłych wynosi 559 tysięcy.

Wnioskowane kryteria refundacyjne obejmują trzy grupy chorych ze stwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, którzy będą kwalifikować się do otrzymania produktu Paxlovid za odpłatnością ryczałtową:

- 1) chorzy z obecnością 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) chorzy z niedoborami odporności lub przewlekłym stosowaniem immunosupresantów;

LUB

- 3) chorzy z aktywnym nowotworem złośliwym.

Oszacowanie rozpowszechnienia oraz współwystępowania czynników ryzyka wskazanych przeprowadzono w oparciu o polskie badania epidemiologiczne, w szczególności:

- Badanie PolSenior2 – ogólnopolskie badanie stanu zdrowia starszych Polaków, ich sytuacji społeczno-ekonomicznej oraz jakości życia realizowane w ramach Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016-2020 ze środków Ministerstwa Zdrowia. W ramach projektu przebadano reprezentatywną względem wieku, płci i miejsca zamieszkania grupę niemal 6000 Polaków, w wieku 60-106 lat (*PolSenior2 2021*)
- Opracowanie GUS „Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r.” (*GUS 2021*).

że prognozowana liczba osób spełniających kryteria do zastosowania produktu Paxlovid wynosi [REDACTED]

Należy zaznaczyć, że liczebność populacji dla produktu Paxlovid jest ściśle zależna od liczby stwierdzonych przypadków COVID-19, a przedstawione oszacowania odzwierciedlają aktualny poziom rejestrowanej zachorowalności (zgodnie z prognozą na okres 04.2022-03.2023). W przypadku gwałtownych zmian sytuacji epidemicznej, liczebność populacji kwalifikującej się do zastosowania wnioskowanej technologii może ulec istotnej zmianie.

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

5 Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)

Lek Paxlovid zawiera dwie substancje czynne: nirmatrelwir oraz rytonawir (*ChPL Paxlovid 2023, Saravolatz 2022*).

Nirmatrelwir jest inhibitorem głównej proteazy (Mpro; określanej również jako 3CLpro lub nsp5) wirusa SARS-CoV-2, który poprzez zahamowanie jej działania uniemożliwia replikację wirusa. Z kolei rytonawir jest inhibitorem proteazy HIV1 i inhibitorem CYP3A. Zahamowanie działania CYP3A przez rytonawir spowalnia metabolizm nirmatrelwiru, a tym samym zapewnia jego zwiększone stężenie w osoczu (*ChPL Paxlovid 2023, Saravolatz 2022*).

Na terenie Stanów Zjednoczonych lek ten można stosować od 22 grudnia 2021 r. w ramach procedury *Emergency Use Authorization* (EUA) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci COVID-19 u młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat i masie ciała co najmniej 40 kg) i dorosłych z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusa SARS-CoV-2 i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, w tym hospitalizacji lub zgonu. Początkowo lek mógł być wydawany na receptę wystawioną przez lekarza medycyny, pielęgniarki oraz asystentów lekarzy (*FDA 2022*). Dnia 6 lipca 2022 r. rozszerzono możliwość przepisywania leku o farmaceutów (*FDA 2022a*). Procedura *Emergency Use Authorization* zarezerwowana jest dla produktów medycznych, które nie są dopuszczone do stosowania lub dopuszczone do stosowania w innym niż rozpatrywane wskazaniu, a których zastosowanie uważa się za nieodzowne dla wzmocnienia zdrowia publicznego w stanach jego zagrożenia m.in. wywołanych chorobami zakaźnymi (*FDA 2022b*).

Dnia 27 stycznia 2022 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA wydał pozytywną rekomendację dotyczącą dopuszczenia do obrotu leku Paxlovid na terenie Unii Europejskiej (*EMA CHMP 2022*), natomiast dnia 28 stycznia 2022 r. Komisja Europejska wydała decyzję wykonawczą (*KE 2022*). Tym samym lek otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (*conditional marketing authorisation*) do stosowania we wskazanym: do stosowania 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 (*ChPL Paxlovid 2023*). Na posiedzeniu CHMP w dniach 23-26 stycznia 2023 r. podjęto decyzję o przyznaniu dla leku Paxlovid standardowej rejestracji (*standard marketing authorisation*) we wspomnianym wskazaniu (*EMA CHMP 2023*). Decyzja ta została zatwierdzona przez Komisję Europejską dnia 15 lutego 2023 r. (*KE 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

Zalecane dawkowanie to 300 mg (dwie tabletki o mocy 150 mg) nirmatrelwiru, oraz 100 mg (jedna tabletka o mocy 100 mg) rytonawiru, przyjmowane jednocześnie, doustnie co 12 godzin przez 5 dni. Paxlovid należy podać jak najszybciej po rozpoznaniu COVID-19 i w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów. Zaleca się ukończenie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia, nawet jeśli pacjent wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu COVID-19 po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Paxlovid.

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 lutego 2023 r. (*ChPL Paxlovid 2023*).

Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir+ rytonawir).

Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir+ rytonawir)	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
Grupa farmakoterapeutyczna	
Kod ATC	
Dostępne preparaty	
Właściwości farmakodynamiczne	
<u>Mechanizm działania</u>	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

EU/1/22/1625/001

28 stycznia 2022 r.

15 lutego 2023 r.

leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; inhibitory proteazy

J05AE30

Paxlovid 150 mg + 100 mg tabletki powlekane

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Nirmatrelwir 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, co zapobiega replikacji wirusa.

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

Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir+ rytonawir)

Mechanizm działania rytonawiru polega na hamowaniu metabolizmu nirmatrelwiru, w którym pośredniczy CYP3A, zapewniając w ten sposób zwiększone stężenie nirmatrelwiru w osoczu.

Aktywność przeciwwirusowa

Nirmatrelwir wykazywał aktywność przeciwwirusową wobec zakażenia wirusem SARS-CoV-2 zróżnicowanych prawidłowych ludzkich komórek nabłonka oskrzelowego, pierwotnych ludzkich linii komórkowych nabłonka pęcherzyków płucnych (wartość EC50 wynosząca 61,8 nM, a wartość EC90 wynosząca 181 nM) po 3 dniach od ekspozycji na lek. Nirmatrelwir wykazywał aktywność przeciwwirusową w hodowli komórkowej (przy czym wartości EC50 mieściły się w niskim zakresie nanomolowym \leq 3-krotności w odniesieniu do izolatu USA-WA1/2020) względem izolatów SARSCoV-2 zaliczających się do następujących wariantów: Alfa (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), 28 Lambda (C.37), Mu (B.1.621) oraz Omikron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 i BA.5). Wariant Beta (B.1.351) był najmniej wrażliwym testowanym wariantem — wykazywał około 3,7-krotnie zmniejszoną wrażliwość w porównaniu z izolatem USA-WA1/2020.

Oporność na leki przeciwwirusowe w hodowlach komórkowych i oznaczeniach biochemicznych

Pozostałości proteazy Mpro wirusa SARS-CoV-2 potencjalnie związane z opornością na nirmatrelwir zostały zidentyfikowane przy użyciu różnych metod, w tym selekcji oporności wirusa SARS-CoV-2, badania rekombinowanych wirusów SARS-CoV-2 z substytucjami proteazy Mpro oraz oznaczeń biochemicznych z zastosowaniem rekombinowanej proteazy Mpro wirusa SARS-CoV-2, zawierającej substytucje aminokwasów. W tabeli 3 przedstawiono substytucje proteazy Mpro oraz kombinacje substytucji proteazy Mpro, które zaobserwowano w wirusie SARS-CoV-2 z opornością na nirmatrelwir, wytworzoną w hodowli komórkowej. Poszczególne substytucje proteazy Mpro zamieszczono w tabeli niezależnie od tego, czy występowały pojedynczo, czy w połączeniu z innymi substytucjami proteazy Mpro. Należy zauważyć, że substytucje Mpro S301P i T304I nakładają się na pozycje P6 i P3 miejsca cięcia NSP5/NSP6 znajdującego się na końcu C proteazy Mpro. Substytucje w innych miejscach cięcia proteazy Mpro nie były związane z opornością na nirmatrelwir w hodowli komórkowej. Znaczenie kliniczne tych substytucji jest nieznanne.

Tabela: Substytucje aminokwasów proteazy Mpro wirusa SARS-CoV-2 wywołane przez nirmatrelwir w hodowli komórkowej (przy > 5-krotnej zmianie wartości EC50)

T21I (1,1-4,6), E166V (25-267), P252L (5,9), T304I (2,1-5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-163), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21I+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)
--

Większość zidentyfikowanych pojedynczych mutacji proteazy Mpro oraz niektórych podwójnych mutacji, które zmniejszały wrażliwość wirusa SARS-CoV-2 na nirmatrelwir, powodowała < 5-krotne przesunięcie wartości EC50 w porównaniu z wirusem SARS-CoV-2 typu dzikiego. Uogólniając, potrójne mutacje i niektóre podwójne mutacje prowadziły do > 5-krotnych zmian wartości EC50 w stosunku do wirusa SARS-CoV-2 typu dzikiego. Znaczenie kliniczne tych mutacji wymaga dalszego poznania.

Efekt z odbicia (nawrót wirerii) i mutacje pojawiające się w wyniku leczenia

Zarówno w podgrupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Paxlovid, jak i w podgrupie z placebo w badaniu EPIC-HR, w 10. i (lub) 14. dniu obserwowano efekt z odbicia po zakończeniu leczenia, który objawiał się nawrotem wirusowego RNA w błonie śluzowej nosa, niezależnie od objawów COVID-19. Nawrót wirerii w badaniu EPIC-HR występował zarówno u uczestników badania leczonych produktem leczniczym Paxlovid, jak i u uczestników nieleczonych (otrzymujących placebo), jednakże z większą częstością przypadki te obserwowano w grupie otrzymującej produkt

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

Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir+ rytonawir)

lecniczy Paxlovid (6,96% w porównaniu z 4,08%). Jak dotąd, nawrót wiremii i objawów COVID-19 nie był powiązany z cięższym przebiegiem choroby ani wytworzeniem się oporności.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę nirmatrelwir w skojarzeniu z rytonawirem oceniano w badaniach z udziałem zdrowych uczestników.

Rytonawir jest podawany z nirmatrelwir jako lek nasilający właściwości farmakokinetyczne, co skutkuje wyższymi stężeniami ogólnoustrojowymi nirmatrelwir.

Po podaniu wielokrotnym nirmatrelwir w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach wynoszących 75 mg + 100 mg, 250 mg + 100 mg oraz 500 mg + 100 mg dwa razy na dobę zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej w stanie stacjonarnym wydaje się być mniejsze niż proporcjonalne do dawki. Po podawaniu wielokrotnym przez okres 10 dni stan stacjonarny uzyskano w 2. dniu, przy czym zaobserwowano około 2-krotną kumulację. Ekspozycje ogólnoustrojowe w 5. dniu były podobne do ekspozycji uzyskanych w 10. dniu we wszystkich zakresach dawek.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym nirmatrelwir w skojarzeniu z rytonawirem w pojedynczej dawce 300 mg + 100 mg, średnia geometryczna C_{max} oraz AUC_{inf} Nirmatrelwir w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 2,21 $\mu\text{g/ml}$ i 23,01 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Mediana czasu do C_{max} (T_{max}) wynosiła 3,00 godziny. Średni (arytmetyczny) okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił 6,1 godziny.

Po podaniu doustnym nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem w pojedynczej dawce 300 mg + 100 mg, wartości średniej geometrycznej C_{max} i AUC_{inf} rytonawiru wynosiły odpowiednio 0,36 $\mu\text{g/ml}$ i 3,60 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Mediana czasu do C_{max} (T_{max}) wynosiła 3,98 godziny. Średni (arytmetyczny) okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił 6,1 godziny.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Podawanie z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nieznacznie zwiększało ekspozycję na nirmatrelwir (zwiększenie średniej wartości C_{max} o około 15% i zwiększenie średniej wartości AUC_{last} o 1,6%) w stosunku do podawania na czczo nirmatrelwir w postaci zawiesiny w skojarzeniu z rytonawirem w postaci tabletek.

Dystrybucja

Nirmatrelwir wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 69%.

Rytonawir wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 98–99%.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro*, w których oceniano nirmatrelwir bez jednoczesnego stosowania rytonawiru sugerują, że nirmatrelwir jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Nirmatrelwir nie hamuje w sposób odwracalny CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ani CYP1A2 w warunkach *in vitro* w stężeniach istotnych klinicznie. Nirmatrelwir nie jest induktorem ani substratem innych enzymów CYP, innych niż CYP3A, których inhibitorem jest nirmatrelwir i rytonawir. Podawanie nirmatrelwiru z rytonawirem hamuje metabolizm nirmatrelwir. Nirmatrelwir w postaci niezmięnionej był jedyną obserwowaną cząsteczką związaną z produktem leczniczym w osoczu. Nieznaczną ilość metabolitów powstających w wyniku utleniania obserwowano w kale i w moczu.

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

Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir+ rytonawir)

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazano, że cytochrom P450 3A (CYP3A) jest główną izoformą biorącą udział w metabolizmie rytonawiru, chociaż w tworzeniu metabolitu M–2, powstającego w wyniku utleniania, bierze również udział izoenzym CYP2D6.

Wykazano znaczny wpływ rytonawiru w małych dawkach na właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy (oraz innych produktów metabolizowanych z udziałem CYP3A4), podczas gdy inne inhibitory proteazy mogą wpływać na farmakokinetykę rytonawiru.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji nirmatrelwir, gdy był podawany z rytonawirem, było wydalanie produktu leczniczego w postaci niezmienionej przez nerki. Około 49,6% i 35,3% podanej dawki nirmatrelwir wynoszącej 300 mg wykryto odpowiednio w moczu i w kale. Nirmatrelwir był dominującą cząsteczką związaną z lekiem w wydalinach, z niewielkimi ilościami metabolitów powstających w reakcjach hydrolizy. Nirmatrelwir w postaci niezmienionej był jedyną możliwą do oznaczenia ilościowego cząsteczką związaną z lekiem w osoczu.

Badania z użyciem znakowanego radioizotopem rytonawiru u ludzi wykazały, że rytonawir jest eliminowany głównie przez wątrobę i drogi żółciowe; około 86% radioaktywności wykryto w kale, z czego część prawdopodobnie pochodzi z niewchłoniętego rytonawiru.

Szczególne grupy pacjentów

Nie oceniano farmakokinetyki nirmatrelwir w skojarzeniu z rytonawirem w zależności od wieku i płci.

Grupy rasowe lub etniczne

Ekspozycja ogólnoustrojowa u uczestników pochodzących z Japonii była liczbowo mniejsza, ale nie różniła się w sposób istotny klinicznie od ekspozycji u uczestników z krajów zachodnich.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W porównaniu ze zdrowymi osobami bez zaburzeń czynności nerek z grupy kontrolnej, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek wartości C_{max} i AUC nirmatrelwir były odpowiednio o 30% i 24% większe, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek — o 38% i 87% większe, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek — o 48% i 204% większe.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaobserwowano znaczących różnic we właściwościach farmakokinetycznych nirmatrelwir u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej bez zaburzeń czynności wątroby. Skorygowany stosunek średniej geometrycznej (90% CI) wartości AUC_{inf} i C_{max} nirmatrelwiru, porównujący umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (badanie) z prawidłową czynnością wątroby (wartości referencyjne), wynosił odpowiednio 98,78% (70,65%; 138,12%) i 101,96% (74,20%, 140,11%).

Nie badano stosowania nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Badania interakcji przeprowadzone z zastosowaniem nirmatrelwiru w skojarzeniu z rytonawirem

Izoenzym CYP3A4 odgrywał główną rolę w procesach metabolizmu tlenowego nirmatrelwir, gdy nirmatrelwir był testowany osobno w mikrosomach wątroby ludzkiej. Rytonawir jest inhibitorem CYP3A i zwiększa stężenie w osoczu nirmatrelwiru i innych leków metabolizowanych głównie przez CYP3A. Pomimo jego skojarzonego stosowania z rytonawirem, który nasila jego właściwości farmakokinetyczne, silne inhibitory i induktory mogą zmienić farmakokinetykę nirmatrelwiru.

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

Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir+ rytonawir)	
Wskazanie	<p>Nirmatrelwir nie hamuje w sposób odwracalny CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ani CYP1A2 w warunkach <i>in vitro</i>, w stężeniach istotnych klinicznie. Wyniki badań <i>in vitro</i> wykazały, że nirmatrelwir może być induktorem CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne. Na podstawie danych z badań <i>in vitro</i> nirmatrelwir ma niski potencjał hamowania BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 i OCT2. Istnieje możliwość, że nirmatrelwir hamuje MDR1, MATE1, OCT1 i OATP1B1 w stężeniach istotnych klinicznie.</p> <p>Paxlovid jest wskazany do stosowania 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 (patrz punkt 5.1 ChPL).</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka to 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 przez 5 dni. Paxlovid należy podać jak najszybciej po rozpoznaniu COVID-19 i w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów.</p> <p>Zaleca się ukończenie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia, nawet jeśli pacjent wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu COVID-19 po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Paxlovid.</p> <p>Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego Paxlovid i od pominięcia zaplanowanego przyjęcia dawki upłynie nie więcej niż 8 godzin, powinien ją przyjąć jak najszybciej, a następnie kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu. Jeśli jednak pacjent pominie dawkę i od pominięcia zaplanowanego przyjęcia dawki upłynie więcej niż 8 godzin, wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki, tylko przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min) dawkę produktu leczniczego Paxlovid należy zmniejszyć do 150 mg nirmatrelwiru i 100 mg rytonawiru podawanych co 12 godzin przez 5 dni, w celu uniknięcia nadmiernej ekspozycji (dostosowanie dawki nie zostało klinicznie zbadane). Produktu leczniczego Paxlovid nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [eGFR < 30 ml/min, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (ang. <i>endstage renal disease</i>, ESRD)] (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</p> <p>Szczególne ostrzeżenie dla pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Blister zawierający standardową dawkę dobową składa się z dwóch oddzielnych części, z których każda zawiera 2 tabletki nirmatrelwiru i jedną tabletkę rytonawiru. Dlatego pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy ostrzec, że co 12 godzin należy przyjmować tylko jedną tabletkę nirmatrelwiru razem z tabletką rytonawiru.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Paxlovid u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanym (klasa B w skali Childa-Pugha). Produktu leczniczego Paxlovid nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</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

Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir+ rytonawir)

Jednoczesne stosowanie z leczeniem według schematu zawierającego rytonawir lub kobicystat

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Paxlovid. Pacjenci, u których rozpoznano zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV), leczeni według schematu zawierającego rytonawir lub kobicystat, powinni kontynuować stosowane leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Paxlovid u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Nirmatrelwir musi być podawany jednocześnie z rytonawirem. Nieprawidłowe podawanie nirmatrelwiru z rytonawirem spowoduje, że stężenie nirmatrelwiru w osoczu będzie niewystarczające do osiągnięcia pożądanego działania leczniczego.

Paxlovid może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połykać w całości; nie należy ich żuć, łątać ani kruszyć, ponieważ dane nie są obecnie dostępne.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Nie można rozpocząć podawania produktu leczniczego Paxlovid bezpośrednio po zakończeniu stosowania któregośkolwiek z poniższych produktów leczniczych ze względu na opóźnione działanie ostatnio odstawionego induktora CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL).
- Produkty lecznicze wymienione poniżej stanowią wskazówkę i nie stanowią wyczerpującej listy wszystkich możliwych produktów leczniczych, które są przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Paxlovid.
- Produkty lecznicze, których klirens w znacznym stopniu zależy od CYP3A oraz w przypadku których zwiększone stężenia mogą prowadzić do ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji.
 - Antagonista receptorów α 1-adrenergicznych: alfuzydyna
 - Leki przeciwbólowe: petydyna, propoksyfen
 - Lek przeciwdławicowy: ranolazyna
 - Leki przeciwnowotworowe: neratynib, wenetoklaks
 - Leki przeciwarytmiczne: amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna
 - Antybiotyki: kwas fusydowy, ryfampicyna
 - Leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
 - Lek przeciw dnie moczanowej: kolchicyna
 - Leki przeciwhistaminowe: astemizol, terfenadyna
 - Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne: lurazydon, pimozyd, klozapina, kwetiapina

Przeciwwskazania

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

Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir+ rytonawir)

- Pochodne alkaloidów sporyszu: dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina
- Leki pobudzające perystaltykę: cyzapryd
- Produkty ziołowe: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)
- Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi:
 - Inhibitory reduktazy HMG-CoA: lowastatyna, symwastatyna
 - Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP): lomitapid
- Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5): awanafil, sildenafil, wardenafil
- Leki uspokajające, leki nasenne: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie, triazolam
- Antagoniści receptorów wazopresyny: tolwaptan
- Produkty lecznicze będące silnymi induktorami CYP3A, w przypadku których znaczne zmniejszenie stężeń nirmatrelwiru i rytonawiru w osoczu może prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej i powstania oporności na leczenie:
 - Antybiotyki: ryfampicyna
 - Leki przeciwnowotworowe: apalutamid
 - Leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
 - Produkty ziołowe: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)
- Nie można rozpocząć podawania produktu leczniczego Paxlovid bezpośrednio po zakończeniu stosowania induktorów CYP3A4 ze względu na opóźnione działanie ostatnio odstawionego induktora CYP3A4 (patrz punkt 4.5 ChPL).
- Należy rozważyć podejście wielodyscyplinarne (na przykład z udziałem lekarzy i specjalistów farmakologii klinicznej) w celu określenia, kiedy najlepiej jest rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Paxlovid, biorąc pod uwagę opóźnione działanie ostatnio odstawionego induktora CYP3A oraz konieczność rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Paxlovid w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów.

Ryzyko ciężkich działań niepożądanych z powodu interakcji z innymi produktami leczniczymi

Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Paxlovid, który jest inhibitorem izoenzymu CYP3A, u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A albo rozpoczęcie stosowania produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A u pacjentów już otrzymujących produkt leczniczy Paxlovid, może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL).

Rozpoczęcie stosowania produktów leczniczych, które hamują lub indukują aktywność izoenzymu CYP3A, może odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie produktu leczniczego Paxlovid.

Interakcje te mogą powodować:

- klinicznie istotne działania niepożądane, które mogą prowadzić do ciężkich, zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych lub zgonu, spowodowanych zwiększoną ekspozycją na jednocześnie stosowane produkty lecznicze,
- klinicznie istotne działania niepożądane spowodowane zwiększoną ekspozycją na Paxlovid,

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir+ rytonawir)

- utratę działania terapeutycznego produktu leczniczego Paxlovid i możliwy rozwój oporności wirusowej.

W tabeli wyszczególniono produkty lecznicze, które są przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z nirmatrelwirem w skojarzeniu z rytonawirem i potencjalnie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5 ChPL). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Paxlovid należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi; jednocześnie stosowane produkty lecznicze powinny być weryfikowane podczas leczenia produktem leczniczym Paxlovid, a pacjenta należy monitorować, czy nie występują u niego działania niepożądane związane z jednocześnie przyjmowanymi produktami leczniczymi.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjentów z ESRD). Na podstawie danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2 ChPL), stosowanie produktu leczniczego Paxlovid u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do nadmiernej ekspozycji z potencjalną toksycnością. Na tym etapie, oczekując na specjalne badanie, nie można było opracować żadnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki. W związku z tym produktu leczniczego Paxlovid nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min, w tym u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych i klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym produktu leczniczego Paxlovid nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych rytonawirem występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, kliniczne objawy zapalenie wątroby i żółtaczka. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Paxlovid pacjentom z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby, zaburzeniami aktywności enzymów wątrobowych lub zapaleniem wątroby.

Ryzyko rozwoju oporności szczepów HIV-1

Ponieważ nirmatrelwir jest podawany jednocześnie z rytonawirem, u osób z niekontrolowanym lub nierozpoznanym zakażeniem HIV-1 może wystąpić ryzyko rozwoju oporności szczepów HIV-1 na inhibitory proteazy HIV.

Substancje pomocnicze

Tabletki nirmatrelwiru zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Każda tabletki nirmatrelwiru i każda tabletki rytonawiru zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

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

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Paxlovid nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 20/02/2023).

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

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Paxlovid nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu Paxlovid w leczeniu COVID-19 przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *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)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Paxlovid odnaleziono na stronach: CADTH, HAS, IQWiG, MZCR, NCPE, NICE, PBAC, PTAC, TLV. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 07.02.2023 r.

Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Paxlovid.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Czechy	Ministerstvo Zdravotnictví České Republiky (MZCR)	21.12.2022 r.	brak oceny, lek refundowany	Lek refundowany bez konieczności przeprowadzenia oceny HTA do końca grudnia 2023 r. leczeniu dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (MZCR 2022, MZCR 2022a).
Szwecja	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)	21.11.2022 r.	pozytywna	Rekomendacja pozytywna we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (TLV 2022).
Holandia	Zorginstituut Nederland (ZN)	14.11.2022 r.	pozytywna	Rekomendacja pozytywna we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (ZN 2022).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	21.02.2023 r.	pozytywna (draft)	Rekomendacja pozytywna we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19 wg NHS England (NICE 2023, NHS 2022a).
		14.07.2022 r.	warunkowa rekomendacja pozytywna; lek refundowany	Rekomendacja warunkowa pozytywna we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy doświadczyli objawów w okresie ostatnich 5 dni i nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 zgodnie z Interim Clinical Commissioning Policy (NICE 2022; NHS 2022, Atherton 2022).
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)	29.09.2022 r.	pozytywna	Rekomendacja pozytywna we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (IQWiG 2022). G-BA wydał decyzję o finansowaniu terapii w ocenianej populacji (G-BA 2022).
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	18.07.2022	pozytywna	Rekomendacja warunkowa pozytywna we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (PTAC 2022).
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	01.05.2022 r.	brak oceny, lek refundowany	Lek refundowany w ramach Pharmaceutical Benefits Scheme w leczeniu dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (PBAC 2022).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	25.04.2022 r.	pozytywna	Rekomendacja pozytywna, dotycząca udostępnienia leczenia w ramach narodowej strategii przeciwdziałania COVID-19 we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (HAS 2022a). SMR – important; ASMR – III (modéré) (HAS 2022a).

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

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
		21.01.2022 r.	pozytywna, w ramach dostępu przedrejestracyjnego	Rekomendacja pozytywna, dotycząca udostępnienia leczenia w ramach procedury przedrejestracyjnej we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (HAS 2022, HAS 2022b).
Irlandia Północna	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	15.03.2022 r.	rekommendacja negatywna, lek refundowany	Rekomendacja negatywna we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wydana po przeprowadzeniu szybkiego przeglądu dostępnych danych (rapid review). Nie rekomenduje się objęcia refundacją po przedłożonej cenie leku. Leczenie udostępniane na zasadach opisanych w <i>Interim Clinical Commissioning Policy (NICE 2022; NHS 2022, Atherton 2022)</i> .
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	28.01.2022 r.	pozytywna	Rekomendacja pozytywna we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z łagodną do umiarkowanej postacią COVID-19 oraz klasyfikowanych jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (CADTH 2022).
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)		brak rekomendacji, lek refundowany	Brak formalnej rekomendacji agencji HTA. Leczenie udostępniane na zasadach opisanych w <i>Interim Clinical Commissioning Policy (NICE 2022; NHS 2022, Atherton 2022)</i> .
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)		brak rekomendacji, lek refundowany	Brak formalnej rekomendacji agencji HTA. Leczenie udostępniane na zasadach opisanych w <i>Interim Clinical Commissioning Policy (NICE 2022; NHS 2022, Atherton 2022)</i> .

ASMR – Amélioration du Service Médical Rendu; SMR – Le service médical rendu.

Eksperti francuskiej agencji HTA *Haute Autorité de Santé* dwukrotnie rozpatrzyli pozytywnie wniosek o refundację leku Paxlovid w leczeniu pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Pierwsza z ocen przeprowadzana była w trybie udostępnienia leczenia w ramach procedury przedrejestracyjnej (*l'Autorisation d'accès précoce*) na okres 12 miesięcy. Jednocześnie komitet oceniający lek wniósł prośbę o przygotowanie dokumentu ułatwiającego przepisywanie leczenia przez lekarzy pacjentom leczonym terapiami wielolekowymi (HAS 2022). Dokument ten został opublikowany na portalu HAS i zawiera szczegółową listę wskazań traktowanych jako grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 oraz informacje o interakcjach lekowych. Zaleca się przepisywanie leku pacjentom z obniżoną odpornością i poważnymi schorzeniami niezależnie od ich wieku i stanu wyszczerpienia oraz pacjentom powyżej 65 r.ż. z czynnikami rozwoju ciężkiej postaci COVID-19, w szczególności tym, którzy są niezaszczepieni lub nie w pełni zaszczepieni (HAS 2022b). Pełna lista wskazań do zastosowania leku Paxlovid została zamieszczona w załączniku 10.1, Tabela 34. Druga ocena dotyczyła uwzględnienia terapii nirmatrelwir + rytonawir wśród leków refundowanych, rekomendowanych w ramach narodowej strategii

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

przeciwdziałania COVID-19. W opinii ekspertów HAS pomimo dostępności szczepionek wciąż istnieje ryzyko zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i rozwoju ciężkiego przebiegu choroby. Ryzyko to dotyczy zwłaszcza pacjentów z obniżoną odpornością, dla których wykazano, że około 50% z nich pomimo przyjęcia trzech dawek szczepionki pozostaje seronegatywnych. Dodatkowo, za stosowaniem leku Paxlovid, będącego terapią przeciwwirusową, przemawia duża zmienność wirusa oraz szybkie pojawianie się jego nowych wariantów i obawy, że dostępne szczepionki nie będą w ich przypadku skuteczne. W oparciu o wyniki badania EPIC-HR, w których wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka progresji do ciężkiej postaci choroby (tj. wymagającej hospitalizacji lub prowadzącej do zgonu), zmniejszenia wirēmii oraz dane z badań *in vitro*, które wskazują na utrzymującą się aktywność leku Paxlovid względem wariantu Omikron wirusa SARS-CoV-2 eksperci przyznali ocenę SMR *important* a dla oceny ASMR stopień III (*modéré*) (HAS 2022a). Z uwagi na konieczność ułatwienia dostępu do wczesnego leczenia dla pacjentów z COVID-19, w grudniu 2022 r. Rząd Francji wydał rozporządzenie w sprawie warunkowej recepty na Paxlovid. Receptę warunkową wystawia pacjentowi lekarz rodzinny przed jakimkolwiek zakażeniem SARS-CoV-2, jeśli zidentyfikuje czynniki ryzyka rozwoju ciężkiego przebiegu choroby dla pacjenta. Recepta ta zachowuje ważność przez 3 miesiące, a pacjent może wykupić lek Paxlovid w dowolnym momencie okresu jej ważności, tuż po wystąpieniu u niego objawów i po pozytywnym wyniku testu, bez konieczności powrotu do lekarza rodzinnego (Meddispar 2022).

Kanadyjska agencja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* w przeprowadzonej ocenie technologii lekowej pod kątem jej udostępniania pacjentom odniosła się pozytywnie do zastosowania leku Paxlovid w leczeniu pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Eksperci CADTH zasugerowali wprowadzenie trzech kategorii pacjentów, obejmujących grupy chorych o najwyższym ryzyku ciężkiego przebiegu choroby i odnoszące najwyższe korzyści kliniczne z terapii nirmatrelwirem + rytonawirem (CADTH 2022). Grupy te zostały opisane w załączniku 10.1, Tabela 35.

Północnoirlandzka agencja *National Centre for Pharmacoeconomics* wydała, na podstawie przeprowadzonego szybkiego przeglądu dostępnych danych (*rapid review*) negatywną rekomendację dotyczącą refundacji leku Paxlovid w leczeniu pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (NCPE 2022). Pomimo to, w opublikowanych przez *National Institute for Health and Care Excellence* wytycznych wskazano, że Paxlovid jest jednym z leków udostępnianych w ramach RAPID C-19 (z ang. *Research to access pathway for investigational drugs for COVID-19*) przez NHS dla chorych z terenu całej Wielkiej Brytanii tj. Anglii, Walii, Szkocji i Irlandii Północnej. Stosowanie nirmatrelwiru + rytonawiru rekomendowane jest

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

u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy doświadczyli objawów w okresie ostatnich 5 dni i nie wymagają tlenoterapii oraz sklasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 zgodnie z *NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy* (grupy te szczegółowo opisano w podrozdziale 2.7.1.2.5, Tabela 15). Zaleca się do 5 dni trwania terapii (*NICE 2022; NHS 2022, Atherton 2022*). Dnia 21 lutego 2023 r. na portalu NICE opublikowano dokument stanowiący ostateczny draft rekomendacji dot. leków stosowanych w leczeniu COVID-19. Zgodnie z jego treścią stosowanie nirmatrelwiru + rytonawiru zaleca się u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19 wg NHS England (*NICE 2023, NHS 2022a* - grupy te szczegółowo opisano w podrozdziale 2.7.1.2.5, Tabela 15). Terapia lekiem Paxlovid jest jedyną zalecaną terapią przeciwwirusową w leczeniu pacjentów niewymagających hospitalizacji (molnupirawir i remdesiwir nie uzyskały pozytywnej rekomendacji) (*NICE 2023*). Do momentu opublikowania ostatecznej rekomendacji NICE obowiązują zalecenia NHS (*NICE 2023a, NHS 2022, Atherton 2022*).

Eksperti holenderskiego *Zorginstituut Nederland* w październiku 2022 r. wydali pozytywną opinię dotyczącą finansowania leku Paxlovid u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19, która następnie w listopadzie 2022 r. została zaakceptowana przez Ministra Zdrowia. W trakcie oceny przed *Zorginstituut Nederland*, z uwagi na nadchodzącą kolejną falę zachorowań na COVID-19 odstąpiono od oceny efektywności kosztowej (*ZN 2022*).

Szwedzka agencja HTA *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket* wydała pozytywną rekomendację dla leku Paxlovid we wskazaniu: u pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Eksperti wskazali, że zgodnie z najnowszą wersją krajowego programu opieki nad osobami z podejrzeniem i potwierdzonym COVID-19, zaktualizowaną we wrześniu 2022 r., Paxlovid jest zalecany przede wszystkim pacjentom ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ciężkiej choroby, np. pacjentom w podeszłym wieku lub osłabionym układem odpornościowym, a alternatywnie w tej grupie chorych zaleca się lek Veklury. Badania kliniczne wykazały, że u chorych tych leczenie preparatem Paxlovid prowadzi do co najmniej tak dobrych wyników jak leczenie preparatem Veklury, a porównując koszty obu terapii, koszt leczenia preparatem Paxlovid jest niższy niż w przypadku leku Veklury (*TLV 2022*).

Na portalu nowozelandzkiej agencji *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* odnaleziono informacje o refundacji leku Paxlovid w leczeniu pacjentów dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają

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

tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (PTAC 2022). Kryteria te opisano w załączniku 10.1, Tabela 36.

W dniu 29 września 2022 r. niemiecka agencja *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* wydała pozytywną rekomendację dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. W opublikowanym dokumencie wskazano, że istnieją przesłanki o dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej z zastosowania nirmatrelwiru + rytonawiru w ocenianej populacji, zarówno wśród pacjentów zaszczepionych jak i niepoddanych szczepieniom (IQWiG 2022). 15 grudnia 2022 r. *Gemeinsamen Bundesausschusses* wydał decyzję o finansowaniu terapii w ocenianej populacji (G-BA 2022).

Począwszy od 1 maja 2022 r. lek Paxlovid jest refundowany na terenie Australii w ramach *Pharmaceutical Benefits Scheme* w leczeniu dorosłych z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Od 1 listopada 2022 r. zmieniono definicję pacjentów z grup wysokiego ryzyka (PBAC 2022), którą przedstawiono w załączniku 10.2, Tabela 37.

Lek Paxlovid jest również refundowany w Czechach, gdzie początkowo był udostępniany w sieci aptek szpitalnych (MZCR 2022). Zgodnie ze specjalnym rozporządzeniem Ministra Zdrowia, począwszy od grudnia 2022 r. lek Paxlovid jest dostępny we wszystkich aptekach na terenie Czech, jako produkt leczniczy refundowany, wydawany na receptę pacjentom dorosłym z COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz klasyfikowani są jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (definicję pacjentów z grup ryzyka przedstawiono w załączniku 10.2, Tabela 38) bez konieczności przeprowadzenia oceny HTA. Decyzja ta została podjęta jako specjalny środek zaradczy w związku z niemalejącym zagrożeniem COVID-19 i obowiązywać będzie przez okres 12 miesięcy tj. do końca grudnia 2023 r. (MZCR 2022a).

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 Dobór komparatorów

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 HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu chorych na COVID-19 objawowych, z chorobą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu choroby należy przede wszystkim zastosować leczenie przeciwwirusowe – będącą przedmiotem wniosku terapią złożoną nirmatrelwir + rytonawir oraz remdesiwirem lub molnupirawirem. W dalszej kolejności eksperci wskazują na możliwość leczenia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych (tj. kasirivimab/imdewimab, sotrowimab czy bebtelowimab), jednocześnie wskazując na ich zmniejszoną skuteczność w leczeniu zakażeń wywołanych przez niektóre z wariantów wirusa SARS-CoV-2.

Według informacji opublikowanych przez Ministerstwo Zdrowia w Polsce istniała możliwość prowadzenia finansowanej ze środków publicznych terapii molnupirawirem i remdesiwirem. Oba leki udostępniane były placówkom medycznym podstawowej opieki zdrowotnej nieodpłatnie w ramach dostaw z Rządowej Agencji Rezerw Strategicznych, po złożeniu zamówienia w Systemie Dystrybucji Szczepionek (*MZ 2022, MZ Lagevrio 2022, MZ Lagevrio 2022a*). Przedstawione informacje wskazują, że leczenie przeciwwirusowe COVID-19 w warunkach polskich mogło być prowadzone wyłącznie na drodze pozyskania leku remdesiwir i molnupirawir, co niewątpliwie wpływało na zmniejszenie liczby chorych otrzymujących lek. Wypowiedzi przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia wskazują ponadto, że „*zainteresowanie gabinetów POZ lekami było nikłe*” a „*zasoby leków są wysokie*”, w związku z czym „*rząd zrezygnował z zakupu molnupirawiru*” (*MZ Lagevrio 2022b*). Fakt ten wskazuje jasno, że pomimo stworzenia takiej możliwości placówkom POZ leki te nie były w rzeczywistości podawane na szeroką skalę, a więc nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej. Z uwagi na powyższe leczenie przeciwwirusowe molnupirawirem i remdesiwirem nie stanowi właściwego komparatora w ramach niniejszych analiz (nie podlegają także refundacji aptecznej). Dodatkowo, CHMP przy EMA dnia 24 lutego 2023 r. wydała odmowną decyzję o rejestracji leku Lagevrio w leczeniu pacjentów z COVID-19 niewymagających tlenoterapii i ze zwiększonym

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

ryzykiem rozwoju ciężkiego przebiegu choroby. Decyzję podjęto z uwagi na niemożność wykazania korzyści klinicznej w rozpatrywanej populacji (*CHMP EMA Lagevrio 2023, CHMP EMA Lagevrio 2023a*), co pozwala domniemywać, że molnupirawir nie będzie mógł być stosowany w rozpatrywanej populacji.

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w przypadku pacjentów w pierwszym stadium choroby (tj. chorych skąpoobjawowych z $SpO_2 \geq 94\%$, a więc nie wymagających tlenoterapii i hospitalizacji) jako leczenie wspomagające do leczenia przeciwwirusowego można zastosować: budezonid w formie wziewnej, leki przeciwgorączkowe, leki przeciwkaszlowe w przypadku występowania uporczywego kaszlu, zapewnienie odpowiedniego poziomu nawodnienia pacjenta i spoczynek. Dodatkowo, chorym przewlekle unieruchomionym i z innymi wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej niezwiązanymi z COVID-19 można podawać heparyny drobnocząsteczkowe. Antybiotyki i leki przeciwgrypowe są na ogół przeciwwskazane, do czasu stwierdzenia koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy. Ponadto u wszystkich chorych wskazane jest monitorowanie saturacji tlenowej (*PTELChZ 2022*).

Należy przyjąć, że wspomniane leczenie wspomagające dedykowane objawowym chorym na COVID-19 niewymagającym tlenoterapii i hospitalizacji stanowi rzeczywistą praktykę kliniczną stosowaną w warunkach polskich. Tym samym właściwym komparatorem dla terapii złożonej nirmatrelwir + rytonawir jest najlepsze leczenie standardowe (SoC, z ang. *standard of care*) ± placebo (PBO) w celu utrzymania zaślepienia interwencji w badaniach z randomizacją.

Jednocześnie należy pamiętać, że jak dotąd nie opracowano ujednoczonego, międzynarodowego schematu postępowania w ramach SoC, a praktyka kliniczna w jego obrębie może różnić się pomiędzy poszczególnymi państwami. Sytuacja ta będzie miała więc odzwierciedlenie w prowadzonych próbach klinicznych, zwłaszcza w przypadku badań obserwacyjnych, bez randomizacji. Przykładowo w próbie *EPIC-HR*, będącej badaniem rejestracyjnym dla leku Paxlovid, w ramach SoC pacjenci mogli stosować dowolne leczenie dodatkowe, które nie zostało wskazane jako zakazane protokołem badania. Po dopuszczeniu w ramach procedury (EUA) do stosowania na terenie Stanów Zjednoczonych leków z grupy przeciwciał monoklonalnych również one mogły być stosowane w ramach SoC. [REDACTED]

[REDACTED] W ramach SoC pacjenci stosowali leki z różnych grup, co podsumowano w tabeli poniżej (podkreśleniem wyróżniono grupy leków wymieniane w wytycznych *PTELChZ 2022*). Należy zwrócić uwagę, że wskazane grupy leków nie reprezentują wyłącznie 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

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*).

Zgodnie z wytycznymi FDA w ocenie terapii lekowych stosowanych w leczeniu i prewencji COVID-19 należy skupić się na analizach dotyczących klinicznie istotnych punktów końcowych odnoszących się bezpośrednio do aspektów związanych z zachorowaniem na COVID-19: ocenie śmiertelności, niewydolności oddechowej (np. konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej, ECMO itp.), konieczności zastosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej, incydentów zakrzepowo-zatorowych, konieczności opieki na oddziale intensywnej terapii, konieczności hospitalizacji, pomiarach obiektywnych pozwalających na ocenę stanu pacjenta (np. SpO₂) oraz ocenie całkowitego ustąpienia objawów/wyleczenia (*FDA 2021*).

Punkty końcowe analizowane w trakcie oceny skuteczności klinicznej leku Paxlovid powinny obejmować przede wszystkim ocenę wpływu terapii na zahamowanie progresji choroby do postaci o ciężkim przebiegu – ocenę odsetka **chorych na COVID-19, którzy wymagali hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny, odsetka pacjentów z ciężkimi objawami/symptomami przypisywanymi COVID-19 oraz ocenę progresji choroby** tj. pogorszenia co najmniej jednego z raportowanych samodzielnie symptomów przypisywanych COVID-19. Zgodnie z wytycznymi FDA ocena nasilenia objawów oparta powinna być o ocenę pacjenta prowadzoną w odstępach 12- lub 24-godzinnych wg czterostopniowej skali, gdzie 0 – brak objawów, 1 – łagodne nasilenie, 2 – umiarkowane nasilenie a 3 – ciężkie nasilenie. W przypadku wymiotów i biegunki stosuje się zmodyfikowaną skalę, gdzie 0 – brak, 1 –1-2-krotnie, 2 – 3-4-krotnie, 3 – ≥ 5-krotnie w okresie 24 godzin (*FDA 2020*).

W ocenie należy uwzględnić także parametry związane z obciążeniem systemu opieki zdrowotnej tj. **liczba wizyt medycznych związanych z zachorowaniem na COVID-19 i liczba dni wymagających hospitalizacji i leczenia na oddziale intensywnej terapii**. Ponadto należy ocenić **odsetek pacjentów ze spoczynkową SpO₂ ≥95%, czas do trwałego złagodzenia wszystkich objawów/symptomów COVID-19** (tj. kaszlu, skróconego oddechu lub trudności w oddychaniu, gorączki z temperaturą > 38 °C, uczucia rozpalenia, dreszczy lub drżenia, zmęczenia, bólu mięśni, biegunki, nudności, wymiotów, bólu głowy, bólu gardła), **czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów/symptomów COVID-19, czas trwania każdego z objawów/symptomów COVID-19, poziom wirerii wirusa SARS-CoV-2** oceniany w badaniu RT-PCR w wymazie z nosa.

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 **oceny bezpieczeństwa** należy uwzględnić odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny i zgonów związanych z ocenianym leczeniem i występującymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs). Ocenie należy poddać również częstość zdarzeń niepożądanych, w tym w podziale na ich ciężkość.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Paxlovid w leczeniu COVID-19 u objawowych pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 30. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> dorośli (w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzonym zakażeniem COVID-19 którzy nie wymagają tlenoterapii z powodu COVID-19, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 pacjenci rozpoczynający leczenie w trybie ambulatoryjnym 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież (w wieku < 18 lat) dorośli z potwierdzonym zakażeniem COVID-19, którzy wymagają tlenoterapii z powodu COVID-19 z uwagi na wnioskowaną kategorię dostępności leku Paxlovid (refundacja apteczna) w przypadku włączanych badań wymagano, aby leczenie rozpoczynano w warunkach ambulatoryjnych pacjenci rozpoczynający leczenie w trybie hospitalizacji (kontynuacja leczenia w szpitalu nie powodowała wykluczenia badania, zgodnie z zapisem ChPL: zaleca się ukończenie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia, nawet jeśli pacjent wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu COVID-19 po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym 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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> nirmatrelwir + rytonawir (NIR+RIT), stosowany zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (<i>ChPL Paxlovid 2023</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> dorośli z potwierdzonym zakażeniem COVID-19, u których nie stwierdza się zwiększonego ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego nie wymieniano określonych czynników ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19, należy jednak podkreślić, że w badaniu <i>EPIC-HR</i> wykazano istotną statystyczne i podobną skuteczność leku Paxlovid bez względu na rodzaj czynników ryzyka czy liczbę współwystępujących czynników ryzyka nirmatrelwir + rytonawir stosowane w dawkowaniu innym niż dopuszczone zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (<i>ChPL Paxlovid 2023</i>) nirmatrelwir lub rytonawir w monoterapii w przypadku badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej dopuszczano badania nie precyzujące jednoznacznie w kryteriach włączenia rozpoczęcia leczenia Paxlovidem w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów zgodnie z zapisami ChPL, gdzie sprecyzowano, że Paxlovid należy podać jak najszybciej po rozpoznaniu COVID-19 i w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów (można przyjąć, że kryterium to było u większości pacjentów spełnione, ze względu na obowiązujące warunki dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Paxlovid)
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> najlepsze leczenie standardowe (SoC) ± placebo (PBO) 	<ul style="list-style-type: none"> inne leki przeciwwirusowe (niezarejestrowane lub nier refundowane w Polsce)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> zgony bez względu na przyczynę zgony z powodu COVID-19 hospitalizacje bez względu na przyczynę hospitalizacje z powodu COVID-19 hospitalizacje na oddziale intensywnej terapii (z powodu COVID-19, ogółem) wizyty na SOR (z powodu COVID-19, ogółem) konieczność zastosowania tlenoterapii konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej objawy COVID-19 progresja choroby do ciężkiej postaci COVID-19 złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia chorobowe wiremia SARS-CoV-2 nawrót choroby (nawrót wiremii SARS-CoV-2, nawrót objawów COVID-19, hospitalizacje 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)

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	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	z powodu nawrotu, zgony z powodu nawrotu), czas do nawrotu <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia • bezpieczeństwo 	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną • badania kliniczne bez randomizacji z grupą kontrolną • badania obserwacyjne, w tym badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych (bez względu na obecność grupy kontrolnej ani jej rodzaj – w przypadku niewłaściwej grupy kontrolnej z badań opisywano tylko kohortę NIR+RIT), do których włączono > 100 pacjentów leczonych NIR+RIT • streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników badań posiadających pełnotekstowe publikacje 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne (eksperymentalne) z randomizacją i grupą kontrolną, w których NIR+RIT stanowił kontrolę dla innych leków niestanowiących aktualnej praktyki klinicznej • badania kliniczne (eksperymentalne) bez grupy kontrolnej • badania, których wyników nie opublikowano jeszcze w postaci pełnotekstowego artykułu w czasopiśmie naukowym (dostępny wyłącznie nie recenzowany <i>preprint</i>) • raporty prezentujące analizy doniesień z baz zdarzeń zgłaszanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, po wprowadzeniu leku do obrotu (<i>pharmacovigilance</i>)^ • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż posiadające wyniki opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Paxlovid w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

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

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Paxlovid w ramach refundacji aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMIT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Paxlovid w ramach wnioskowanych warunków objęcia refundacją apteczną powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach refundacji aptecznej w populacji chorych na COVID-19.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Paxlovid. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy

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

określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Paxlovid. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja siły zaleceń i dowodów naukowych w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

National Institutes of Health

Tabela 31. Klasyfikacja siły zaleceń i dowodów naukowych w wytycznych *National Institutes of Health (NIH 2023)*.

Stopień rekomendacji/ dowodów naukowych	Charakterystyka
Stopień rekomendacji	
A	silna
B	umiarkowana
C	słaba
Stopień dowodów naukowych	
I	≥1 badanie RCT bez poważnych ograniczeń
IIa	inne badania RCT lub analizy podgrup z badań RCT
IIb	badania kliniczne bez randomizacji lub badania obserwacyjne kohortowe
III	opinie ekspertów

Tabela 32. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych niemieckich (*Kaduszkiewicz 2022*).

Stopień rekomendacji	Charakterystyka
A	rekomendacja silna: postępowanie powinno być zalecane lub powinno być niezalecane
B	rekomendacja umiarkowana: nie ma pewności czy postępowanie powinno być zalecane lub powinno być niezalecane
O	rekomendacja otwarta: postępowanie może być zalecane lub może być niezalecane

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

10.2 Definicje grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg organizacji HTA/dokumentów refundacyjnych

Tabela 33. Grupy najwyższego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg NICE (*NICE 2022; NHS 2022, NHS 2022b, Atherton 2022*).

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
Zespół Downa i inne zaburzenia genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie osoby z zespołem Downa lub innymi zaburzeniami chromosomalnymi, o których wiadomo, że wpływają na pracę układu odpornościowego (decyzja o leczeniu należy do lekarza prowadzącego).
Guzy lite	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy lub miejscowo zaawansowany nieoperacyjny rak rak płuca (na dowolnym etapie) osoby otrzymujące jakąkolwiek chemioterapię (w tym koniugaty przeciwciało-lek), inhibitory PI3K lub radioterapię w ciągu 12 miesięcy osoby, które przeszły operację usunięcia raka w ciągu 3 miesięcy i nie otrzymały chemioterapii adjuwantowej ani radioterapii oczekuje się, że osoby, które przeszły operację nowotworu w ciągu 3 do 12 miesięcy i nie otrzymały adjuwantowej chemioterapii ani radioterapii, będą zagrożone mniejszym ryzykiem, ale nadal mają zwiększone ryzyko w porównaniu z populacjami nienowotworowymi
Choroby hematologiczne i biorcy przeszczepu hematologicznych komórek macierzystych (HSCT)	<ul style="list-style-type: none"> biorcy allogenicznych HSCT w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) niezależnie od czasu od przeszczepu (w tym HSCT w przypadku chorób niezłośliwych) biorcy autologicznych HSCT w ciągu ostatnich 12 miesięcy (w tym HSCT w przypadku chorób niezłośliwych) osoby z nowotworami hematologicznymi, które otrzymały terapię komórkami CAR-T w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub radioterapię w ciągu ostatnich 12 miesięcy osoby z nowotworami hematologicznymi otrzymujące systemowe leczenie przeciwnowotworowe (SACT) w ciągu ostatnich 12 miesięcy wszystkie osoby, które nie spełniają powyższych kryteriów i u których zdiagnozowano: <ul style="list-style-type: none"> szpiczak (z wyłączeniem gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)) amyloidozy AL przewlekłe zaburzenia limfoproliferacyjne komórek B (przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak grudkowy) zespół mielodysplastyczny (MDS) przewlekła białaczka mielomonocytowa (CMML) mielofibroza wszystkie osoby z niedokrwistością sierpowatokrwinkową osoby z talasemią lub rzadką dziedziczną niedokrwistością z którymkolwiek z poniższych (decyzja o leczeniu tych pacjentów musi być podejmowana na poziomie indywidualnego pacjenta z wkładem konsultanta hematologicznego odpowiedzialnego za leczenie stanu hematologicznego pacjenta): <ul style="list-style-type: none"> poważnym przeciążeniem serca żelazem (T2 * mniej niż 10ms w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego) ciężkim do umiarkowanego przeciążenia żelazem (T2 * większe lub równe 10 ms w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego) plus dodatkowymi współistniejącymi niepokojącymi chorobami (np. cukrzycą, przewlekłą chorobą wątroby lub ciężkim obciążeniem żelazem wątroby w MRI) osoby z niezłośliwymi zaburzeniami hematologicznymi (np. niedokrwistością aplastyczną lub napaadową nocną hemoglobinurią) otrzymujące leczenie systemowe zubożające limfocyty B (na przykład anty-CD20, globulinę antytymocytową (ATG) i alemtuzumab) w ciągu ostatnich 12 miesięcy
Choroba nerek	<ul style="list-style-type: none"> biorcy przeszczepu nerki (w tym ci, u których przeszczepy nie powiodły się w ciągu ostatnich 12 miesięcy), szczególnie ci, którzy: <ul style="list-style-type: none"> w ciągu ostatnich 12 miesięcy otrzymała terapię zubażającą limfocyty B (w tym alemtuzumab, rytuksymab (anty-CD20), globulinę antytymocytową)

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

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
	<ul style="list-style-type: none"> o posiadają dodatkowy istotny czynnik ryzyka, który w pojedynkę kwalifikowałby je do stosowania leków monoklonalnych lub doustnych leków przeciwwirusowych o nie byli szczepieni przed przeszczepem • pacjenci z chorobami nerkami niepoddani przeszczepieniu, którzy otrzymali porównywalny poziom immunosupresji • pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD) w stadium 4 lub 5 (eGFR poniżej 30 ml na minutę na 1,73 m²) bez immunosupresji
Choroby wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • osoby z marskością wątroby klasy A, B i C w skali Child-Pugh, niezależnie od tego, czy otrzymują terapię immunosupresyjną, czy nie. Osoby z niewyrównaną chorobą wątroby (klasa B i C w skali Childa-Pugha) są najbardziej zagrożone. • osoby po przeszczepie wątroby • osoby z chorobami wątroby leczone immunosupresyjnie (w tym osoby z marskością wątroby i bez)
Biorcy po przeszczepie narządu litego	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci po przeszczepieniu narządu litego nie należący do żadnej z powyższych kategorii.
Choroby zapalne o podłożu immunologicznym	<ul style="list-style-type: none"> • osoby, które otrzymały terapię zubożającą limfocyty B (lek anty-CD20 np. rytuksymab, okrelizumab, ofatumab, obinutuzumab) w ciągu ostatnich 12 miesięcy • osoby, które były leczone cyklofosfamidem (IV lub doustnie) w ciągu 6 miesięcy przed pozytywnym PCR • osoby przyjmujące leki biologiczne lub drobnocząsteczkowe inhibitory JAK (z wyjątkiem przeciwciał monoklonalnych zubożających anty-CD20) lub otrzymujące te terapie w ciągu ostatnich 6 miesięcy • osoby przyjmujące kortykosteroidy (co odpowiada ≥ 10 mg prednizolonu dziennie) przez co najmniej 28 dni przed dodatnim wynikiem PCR • osoby aktualnie leczone mykofenolanem mofetylu, doustnym takrolimusem, azatiopryną/merkaptopuryną (w przypadku zajęcia dużych narządów, takich jak nerki, wątroba i/lub choroba śródmiąższowa płuc), metotreksatem (w przypadku śródmiąższowej choroby płuc) i/lub cyklosporyną • osoby, u których występuje co najmniej jedna z następujących: (a) niekontrolowana lub klinicznie aktywna choroba (wymagane jest niedawne zwiększenie dawki lub rozpoczęcie nowego leku immunosupresyjnego lub wstrzyknięcia steroidu domięśniowego lub cykl doustnych steroidów w ciągu 3 miesięcy przed dodatnim wynikiem PCR); i/lub (b) zajęcie głównych narządów, takie jak znaczne zapalenie nerek, wątroby lub płuc lub znaczne upośledzenie czynności nerek, wątroby i/lub płuc)
Niedobory odporności	<ul style="list-style-type: none"> • pospolity zmienny niedobór odporności (CVID) • niezdefiniowany pierwotny niedobór przeciwciał na immunoglobulinie (lub kwalifikujący się do Ig) • zespoły hiper-IgM • zespół Gooda (grasiczak plus niedobór limfocytów B) • ciężki złożony niedobór odporności (SCID) • autoimmunologiczne zespoły wielogruczołowe lub autoimmunologiczna poliendokrynopatia, kandydoza, dystrofia ektodermalna (zespół APECED) • pierwotny niedobór odporności związany z upośledzoną sygnalizacją interferonu typu 1 • agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem x (i inne pierwotne agammaglobulinemie) • każda osoba z wtórnym niedoborem odporności otrzymująca lub kwalifikująca się do zastępczej terapii immunoglobulinowej
HIV/AIDS	<ul style="list-style-type: none"> • osoby z wysokim poziomem immunosupresji, niekontrolowanym lub nieleczonym HIV (wysokie miano wirusa) lub z ostrym rozpoznaniem definiującym AIDS • osoby leczone na HIV z CD4 poniżej 350 komórek/mm³ i stabilne na leczeniu HIV lub CD4 powyżej 350 komórek/mm³ oraz z dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. wiek, cukrzyca, otyłość, choroby układu krążenia, wątroby lub nerek, bezdomni, alkoholicy zależność)
Rzadkie neurologiczne i ciężkie złożone, ograniczające życie stany	<ul style="list-style-type: none"> • stwardnienie rozsiane • choroba neuronu ruchowego • miastenia gravis • Choroba Huntingtona

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

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
neuroniepełnosprawności	

Tabela 34. Grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg HAS (HAS 2022b).

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
pacjenci z obniżoną odpornością i poważnymi schorzeniami niezależnie od ich wieku i stanu wyszczerpienia	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze schorzenia o udowodnionym ryzyku hospitalizacji lub zgonu: <ul style="list-style-type: none"> ○ z trisomią 21, zwłaszcza w wieku > 40 lat ○ po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych; ○ ze schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek (niewydolność nerek podczas dializy) • pacjenci z innymi schorzeniami również obciążonymi zwiększonym ryzykiem zgonu: <ul style="list-style-type: none"> ○ cukrzyca (typ 1 i typ 2), dla których wydaje się, że związane z nimi ryzyko może być wyższe u młodszych pacjentów ○ otyłość (BMI > 30 kg/m²), ryzyko to wzrasta wraz z BMI (BMI > 40 kg/m²) i może być wyższe wśród osób młodszych; ○ nowotwory, w szczególności, jeśli jest to nowotwór niedawno przebyty i/lub w progresji i/lub w trakcie chemioterapii. Osoby z nowotworami hematologicznymi wydają się być jeszcze bardziej zagrożone; ○ POChP i niewydolność oddechowa; ○ niewydolność serca; ○ nadciśnienie • inne schorzenia, dla których dane literaturowe na ogół potwierdzają zwiększone ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ○ przewlekłe choroby wątroby, w szczególności marskość; ○ zaburzenia psychiczne; ○ demencja; ○ udaru mózgu w wywiadzie • ciąża
pacjenci powyżej 65 r.ż. z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiej postaci COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • z chorobami nowotworowymi i złośliwymi chorobami hematologicznymi poddawani chemioterapii • z ciężką przewlekłą chorobą nerek, w tym pacjenci dializowani; biorcy przeszczepów narządów mięszkowych; po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych • cierpiący na przewlekłe polipatie i wykazujący co najmniej dwa niedobory narządów • cierpiących na niektóre rzadkie choroby i szczególnie zagrożeni w przypadku infekcji: <ul style="list-style-type: none"> ○ angiopatia Moyamoya ○ autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej typu 1 (APECED) lub mózgową autosomalną dominującą arteriopatiami z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (CADASIL) i pokrewne rodzinne leukoencefalopatie naczyniowe ○ sinicza, wrodzona choroba serca z niestabilną niewydolnością serca ○ dziedziczna jamistość mózgu ○ deficyty handlu wewnątrzkomórkowego u dzieci (związane z genem NBAS) ○ dziedziczne niedobory odporności: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z niedoborem AIRE, NFBK2 i interferonu ▪ pacjenci z wadliwą produkcją i/lub odpowiedzią na interferon alfa (w tym defekty IFNAR, UNC, TLR3) ▪ SASH3 ○ dziedziczne rozwarstwienie tętnic szyjnych i mózgowych ○ ciężkie postaci dziedzicznego pęcherzowego oddzielanie się naskórka z zajęciem serca lub nerek (postacie syndromiczne) lub typ RDEB (postacie wielonarządowe) ○ choroby zwłóknieniowe płuc związane z tkanką łączną (twardzina układowa, reumatoidalne zapalenie stawów, inne choroby tkanki łącznej) ○ idiopatyczne zwłóknienie płuc ○ zwłóknienie płuc wtórne do pneumokoniozy (choroby zawodowe płuc) ○ wrodzone zwłóknienie płuc zależne od wentylacji ○ przepuklina przeponowa (tylko w przypadku pacjentów leczonych tlenem lub z leczeniem przeciw nadciśnieniu tętniczemu płucnemu)

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

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ nadciśnienie tętnicze płucne, nadciśnienie płucne związane z przewlekłymi chorobami układu oddechowego ○ przewlekłe płucne nadciśnienie zakrzepowo-zatorowe ○ choroby zagrożone ostrą dekompensacją w przypadku gorączki, tylko w bardzo niestabilnych przypadkach: zatrucia, zaburzenia mitochondrialne, ciężkie upośledzenie neurologiczne. ○ rzadkie ogólnoustrojowe choroby autoimmunologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci długotrwale leczeni wysokimi dawkami kortykosteroidów ▪ pacjenci otrzymujący lub którzy będą otrzymywać leki immunosupresyjne i rytusymab ○ pęcherzowe choroby autoimmunologiczne (pęcherzyca i pemfigoid) wymagające przedłużonej terapii kortykosteroidami i/lub rytuksymabem ○ choroby neurodegeneracyjne z ciężkimi zaburzeniami połykania prowadzącymi do zakrzuszenia się ○ rzadkie choroby przewodu pokarmowego: pacjenci z obniżoną odpornością lub zażywający leki immunosupresyjne (w szerokim znaczeniu, w tym leczenie biologiczne) ○ rzadkie choroby wątroby wymagające podawania leków immunosupresyjnych, w szczególności autoimmunologiczne zapalenie wątroby (z przeszczepem lub bez) ○ malformacje tętniczo-żylne mózgu ○ mukowiscydoza ○ neuropatie i miopatie związane z niewydolnością oddechową z FVC < 70% lub niewydolnością serca ○ autoimmunologiczne zapalenie trzustki (pod wpływem leków immunosupresyjnych lub nie) typu 1 (choroba IgG4) ○ autoimmunologiczne zapalenie trzustki (pod wpływem leków immunosupresyjnych lub nie) typu 2 ○ przewlekłe zapalenie trzustki powikłane cukrzycą niezależnie od wieku (wszystkie rzadkie przyczyny przewlekłego zapalenia trzustki w tym: genetyczne [PRSS1, SPINK1, CTSC, CFTR, CPA1, CaSR, Cel-Cyb itp), trigglicerydemia, przyczyny idiopatyczne, malformacje trzustki itp.) ○ konstytucjonalne patologie kośćca z niewydolnością oddechową, z zespołami restrykcyjnymi / deformacją klatki piersiowej lub niewydolnością nerek lub uszkodzeniem wielonarządowym lub niedoborem odporności ○ pacjenci ze stwardnieniem rozsianym lub przewlekłym reumatyzmem zapalnym oraz poddawani leczeniu anty-CD20 ○ pacjenci z zapaleniem naczyń (zapalenie naczyń ANCA, nefropatia reumatoidalna płamica itp.), od kłębuszkowe zapalenia nerek do nefropatii IgA, kłębuszkowe zapalenie nerek i leczeni immunosupresyjnie ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej postaci COVID-19 ○ pacjenci z toczniem układowym poddawani leczeniu immunosupresyjnemu narażające ich na zwiększone ryzyko postaci ciężki w przypadku COVID19 ○ Pacjenci z aktywnym idiopatycznym zespołem nerczycowym (chorobą zmian minimalnych lub hialinozą segmentową ogniskową) lub aktywnym błoniastym kłębuszkowym zapaleniem nerek i/lub poddawani terapii immunosupresyjnej narażeni na zwiększone ryzyko ciężkiej postaci w przypadku COVID-19 (przedłużona terapia kortykosteroidami, anty CD20, mykofenolanem mofetylu, azatiopryną, cyklofosfamidem, antykalcyneuryną ○ osoby z komplikacją immunologiczną w postaci przeciwciał skierowanych przeciwko stosowanej u nich terapii (np. hemofilia z przeciwciałami przeciw czynnikowi VIII lub przeciw czynnikowi IX) ○ osoby z konstytucyjnymi zaburzeniami krwawienia, które stosują lek w badaniu klinicznym ○ osoby cierpiące na konstytucyjne choroby krwotoczne, u których stwierdzono współistniejącą chorobę (zapalenie wątroby typu C, nadciśnienie, cukrzyca itp.) ○ stwardnienie zanikowe boczne <ul style="list-style-type: none"> ● z trisomią 21

Tabela 35. Grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg CADTH (CADTH 2022).

Grupa ryzyka wg poziomów	Szczegółowe informacje
1	<ul style="list-style-type: none"> osoby z obniżoną odpornością, u których nie oczekuje się uzyskania odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie SARS-CoV-2, niezależnie od statusu zaszczepienia osoby nie w pełni zaszczepione w wieku ≥ 80 lat osoby nie w pełni zaszczepione w wieku ≥ 60 lat mieszkające w społecznościach wiejskich lub oddalonych, przebywające w placówce opieki długoterminowej lub członkowie społeczności rdzennej
2	<ul style="list-style-type: none"> osoby nie w pełni zaszczepione w wieku ≥ 70 lat osoby nie w pełni zaszczepione w wieku ≥ 60 lat z ≥ 2 chorobami współistniejącymi osoby nie w pełni zaszczepione w wieku ≥ 50 lat mieszkające w społecznościach wiejskich lub oddalonych, przebywające w placówce opieki długoterminowej lub członkowie społeczności rdzennej
3	<ul style="list-style-type: none"> osoby nie w pełni zaszczepione w wieku ≥ 60 lat osoby nie w pełni zaszczepione w wieku ≥ 50 lat z ≥ 2 chorobami współistniejącymi

Tabela 36. Grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg PTAC (PTAC 2022).

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
pacjenci spełniający ≥ 1 kryterium	<ul style="list-style-type: none"> osoby z obniżoną odpornością, u których nie oczekuje się uzyskania odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie SARS-CoV-2 lub zaszczepienie, niezależnie od statusu zaszczepienia zespół Downa niedokrwistość sierpowatokrwinkowa wcześniejsza hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii bezpośrednio związana z COVID-19 wiek ≥ 75 lat
Maorysi lub rdzenni mieszkańcy Wysp Pacyficznych spełniający ≥ 4 kryteria	<ul style="list-style-type: none"> dowolne z wymienionych powyżej schorzeń uważanych za czynniki wysokiego (każdy stan traktowany jest jako spełnienie jednego kryterium): osoby w wieku <50 lat, które nie ukończyły pełnego cyklu szczepień* (stan traktowany jest jako spełnienie jednego kryterium) osoby w wieku od 50 do 64 lat (stan traktowany jest jako spełnienie jednego kryterium lub jako spełnienie czterech kryteriów, jeśli chory nie ukończył pełnego cyklu szczepień*) osoby w wieku od 65 do 74 lat (stan traktowany jest jako spełnienie dwóch kryteriów lub jako spełnienie czterech kryteriów, jeśli chory nie ukończył pełnego cyklu szczepień*)
pacjenci innego pochodzenia etnicznego spełniający ≥ 5 kryteriów	<ul style="list-style-type: none"> dowolne z wymienionych powyżej schorzeń uważanych za czynniki wysokiego (każdy stan traktowany jest jako spełnienie jednego kryterium): osoby w wieku <50 lat, które nie ukończyły pełnego cyklu szczepień* (stan traktowany jest jako spełnienie jednego kryterium) osoby w wieku od 50 do 64 lat (stan traktowany jest jako spełnienie jednego kryterium lub jako spełnienie dwóch kryteriów, jeśli chory nie ukończył pełnego cyklu szczepień*) osoby w wieku od 65 do 74 lat (stan traktowany jest jako spełnienie dwóch kryteriów lub jako spełnienie pięciu kryteriów, jeśli chory nie ukończył pełnego cyklu szczepień*)

Tabela 37. Grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg PBAC (PBAC 2022).

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
wiek ≥ 70 lat	<ul style="list-style-type: none"> bez konieczności spełnienia innych kryteriów poza określonymi jako warunki rejestracji leku (przyjęcie w okresie 5 dni od wystąpienia objawów lub niezwłocznie po uzyskaniu dodatniego wyniku testu w przypadku pacjentów bezobjawowych)
wiek ≥ 50 lat spełniający ≥ 2 kryteria	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci przebywający w placówce opiekuńczo-wychowawczej, pacjenci niepełnosprawni z wieloma chorobami współistniejącymi i/lub osłabieni,

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

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
ludność rdzenna w wieku ≥ 30 lat spełniająca ≥ 1 kryterium	<ul style="list-style-type: none"> • stany neurologiczne, w tym udar mózgu i otępienie oraz stany demielinizacyjne, • zaburzenia oddychania, w tym POChP, umiarkowana lub ciężka astma (wymagana inhalacja sterydami) i rozstrzenie oskrzeli lub spowodowane chorobami neurologicznymi lub układu mięśniowo-szkieletowego, niewydolność serca, choroba wieńcowa, kardiomiopatie • otyłość (BMI powyżej 30 kg/m²), • cukrzyca typu I lub II, wymagająca przyjmowania leków w celu wyrównania glikemii, • zaburzenia czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min), • marskość wątroby LUB • pacjenci ma ograniczony dostęp lub brak dostępu do opieki zdrowotnej wyższego poziomu i mieszka na obszarze oddalenia geograficznego sklasyfikowanego według zmodyfikowanego modelu Monasha jako kategoria 5 lub wyższa
pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami odporności w wieku ≥ 18 lat	<ul style="list-style-type: none"> • jakikolwiek pierwotny lub nabyty niedobór odporności, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ nowotwory hematologiczne: białaczki, chłoniaki, zespoły mielodysplastyczne, szpiczak mnogi i inne zaburzenia komórek plazmatycznych, ○ stan po przeszczepie: narządu mięszowego (w trakcie leczenia immunosupresyjnego), krwiotwórczych komórek macierzystych (w ciągu 24 miesięcy), ○ obniżona odporność spowodowana pierwotnym lub nabytym (HIV/AIDS) niedoborem odporności LUB • wszelkie stany znacząco obniżające odporność, w których w ciągu ostatnich 3 miesięcy pacjent otrzymał: <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapię lub radioterapię całego ciała, ○ kortykosteroidy w dużych dawkach (≥ 20 mg prednizonu na dobę lub odpowiednik) przez co najmniej 14 dni w miesiącu lub terapia kortykosteroidami pulsacyjnymi, ○ leki biologiczne i inne metody leczenia, które wyczerpują lub hamują funkcję limfocytów B lub T (abatacept, przeciwciała anti-CD20, inhibitory BTK, inhibitory JAK, modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanowego, przeciwciała anti-CD52, przeciwciała przeciw dopełniaczowi, globulinę antytymocytarną), ○ wybrane konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs), w tym mykofenolan, metotreksat, leflunomid, azatiopryna, 6-merkaptopuryna (co najmniej 1,5 mg/kg mc./dobę), środki alkilujące (np. cyklofosfamid, chlorambucyl) oraz ogólnoustrojowe inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus) LUB • jakikolwiek stan(-y) znacząco obniżający odporność, w którym w ciągu ostatnich 12 miesięcy pacjent otrzymał rytuksymab • inne osoby ze schorzeniami bardzo wysokiego ryzyka, w tym z zespołem Downa, porażeniem mózgowym, wrodzoną chorobą serca, talasemią, niedokrwistością sierpowatokrwinkową i innymi hemoglobinopatiami LUB • osoby niepełnosprawne z wieloma chorobami współistniejącymi i/lub słabością

Tabela 38. Grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg Ministerstwa Zdrowia Czech (MZCR 2022a).

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
konieczność spełnienia ≥ 1 kryterium	<ul style="list-style-type: none"> • BMI > 35 kg/m² • przewlekła choroba nerek w stopniu 3-5 (lub zmniejszenie klirensu kreatyniny poniżej 60 ml/min, w tym u pacjentów dializowanych) • marskość wątroby • cukrzyca leczona doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną • pierwotny lub wtórny niedobór odporności, leczenie immunosupresyjne, tj. szczególnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeszczep narządów mięszowych lub szpiku kostnego ○ aktualnie leczona choroba onkologiczna lub hemato-onkologiczna ○ leczenie biologiczne,

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

Grupa ryzyka	Szczegółowe informacje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ monoterapia kortykosteroidami w dawce dobowej > 0,2 mg/kg mc./dobę prednizonu (lub ekwiwalent takiej dawki w przypadku stosowania innego kortykosteroidu) ● przewlekła choroba płuc: <ul style="list-style-type: none"> ○ regularnie leczona POChP, ○ śródmiąższowa choroba płuc ○ trudna do leczenia astma oskrzelowa leczona biologicznie ○ nadciśnienie płucne ○ mukowiscydoza ○ obturacyjny i centralny bezdech senny ● trombofilie: <ul style="list-style-type: none"> ○ trombofilia pierwotna (D68.5): oporność na aktywowane białko C (mutacja Leiden czynnika V), brak antytrombiny, białka C lub białka S, mutacja genu protrombiny ○ inne trombofilie (D68.6): zespół antykardiolipinowy, zespół antyfosfolipidowy, obecny koagulant toczniowy ○ powtarzający się incydent zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie ● choroby neurologiczne wpływające na oddychanie, ● wiek > 65 lat
<p>wiek > 55 lat i konieczność spełnienia ≥ 1 kryterium</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● leczone nadciśnienie tętnicze ● BMI > 30 kg/m² ● inne indywidualne czynniki ryzyka progresji COVID-19 w ocenie lekarza prowadzącego

10.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).....	15
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 (<i>ICD-11 2023</i>).....	16
Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 – warianty SARS-CoV-2 (<i>ICD-11 2023</i>).	16
Tabela 4. Charakterystyka podwariantów wariantu Omikron (<i>McIntosh 2023</i>).....	21
Tabela 5. Kryteria stosowane na potrzeby nadzoru nad zakażeniami ludzi nowym koronawirusem COVID-19 (definicja z dn. 31.10.2020 r.) (za: <i>Rymer 2021</i>).....	22
Tabela 6. Skala niewydolności narządów związanej z sepsą (SOFA) (za: <i>Rymer 2021</i>).....	26
Tabela 7. Klasyfikacja ciężkości COVID-19 wg AOTMiT (za: <i>Rymer 2021</i>).	28
Tabela 8. Zmodyfikowana punktacja wczesnego ostrzegania (MEWS, z ang. <i>Modified Early Warning Score</i>) wg AOTMiT, wersja 2.0 (za: <i>Rymer 2021</i>).	29
Tabela 9. Liczba zachorowań i zgonów z powodu COVID-19 w skali światowej (<i>WHO 2023a</i> ; stan na dzień 14.02.2023 r.).	35
Tabela 10. Liczba zachorowań i zgonów z powodu COVID-19 w skali światowej w podziale na regiony (<i>WHO 2023b</i> ; stan na dzień 14.02.2023 r.).....	35
Tabela 11. Liczba zachorowań i zgonów z powodu COVID-19 w skali europejskiej (<i>ECDC 2022</i> ; stan na dzień 25.10.2022 r.^).	36
Tabela 12. Porównanie leków stosowanych w leczeniu i profilaktyce COVID-19.....	40
Tabela 13. Zalecane postępowanie farmakologiczne u dorosłych w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS-CoV-2, z uwzględnieniem leczenia podstawowego i wspomagającego (<i>PTELChZ 2022</i>).....	47
Tabela 14. Rekomendacje ESCMID dot. leczenia farmakologicznego COVID-19 w podziale na ryzyka nieuzyskania odpowiedzi na szczepienie (<i>ESCMID 2022</i>).....	53
Tabela 15. Grupy najwyższego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg NHS England (<i>NHS 2022a</i>).....	57
Tabela 16. Kryteria kwalifikacja do leczenia farmakologicznego COVID-19 w ramach podstawowej opieki zdrowotnej wg NHS England (<i>NHS 2022, NHS 2022a</i>).	59
Tabela 17. Kryteria kwalifikacja do leczenia farmakologicznego COVID-19 w ramach leczenia szpitalnego wg NHS England (<i>NHS 2022b, NHS 2022c, NHS 2022d, NHS 2020</i>).	60
Tabela 18. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia farmakologicznego COVID-19 u pacjentów niewymagających hospitalizacji/ tlenoterapii.	65
Tabela 19. Wydatki z puli środków Funduszu Przeciwdziałania COVID-19 będącej w dyspozycji Ministra Zdrowia do dnia 31.08.2021 r. (<i>MZ 2022</i>).....	73
Tabela 20. Wycena hospitalizacji związanych z leczeniem COVID-19 wg <i>NFZ 14/2022/DSOZ</i>	74
Tabela 21. Wartość punktowa hospitalizacji rozliczanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, dla których możliwe jest rozliczenie leczenia pacjentów z COVID-19 (<i>NFZ 41/2022/DSOZ</i>).	75
Tabela 22. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów dla grup D18, D52, P04, P30 i S57 (<i>NFZ 2022</i>).....	75

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 23. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 przypisywanymi COVID-19 (ZUS 2022).	76
Tabela 24. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 przypisywanymi COVID-19 (ZUS 2022).	77
Tabela 25. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla rozpoznania ICD-10 przypisywanym COVID-19 (ZUS 2022).	78
Tabela 26. Definicje grup wysokiego ryzyka rozwoju ciężkiego przebiegu COVID-19 wg wskazania refundacyjnego i rejestracyjnego dla leku Paxlovid oraz wytycznych klinicznych.	83
Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – Paxlovid (nirmatrelwir+ rytonawir).	92
Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Paxlovid.	102
Tabela 29. Leczenie wspomagające stosowane przez pacjentów włączonych do badania EPIC-HR (EPIC-HR CSR 2022).	109
Tabela 30. Kryteria PICOS.	114
Tabela 31. Klasyfikacja siły zaleceń i dowodów naukowych w wytycznych National Institutes of Health (NIH 2023).	119
Tabela 32. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych niemieckich (Kaduszkiewicz 2022).	119
Tabela 33. Grupy najwyższego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg NICE (NICE 2022; NHS 2022, NHS 2022b, Atherton 2022).	120
Tabela 34. Grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg HAS (HAS 2022b).	122
Tabela 35. Grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg CADTH (CADTH 2022).	124
Tabela 36. Grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg PTAC (PTAC 2022).	124
Tabela 37. Grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg PBAC (PBAC 2022).	124
Tabela 38. Grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 wg Ministerstwa Zdrowia Czech (MZCR 2022a).	125

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 Wykresów

Wykres 1. Rozpowszechnienia poszczególnych wariantów wirusa SARS-CoV-2 w ujęciu cotygodniowym w okresie do 29.01.2023 r. w poszczególnych krajach europejskich (<i>ECDC 2023</i>).	36
Wykres 2. Liczba przypadków zachorowań na COVID-19 w Polsce w okresie od początku pandemii do 31.01.2023 r. (<i>ICM 2023</i>).	37
Wykres 3. Prognozowana liczba przypadków zachorowań na COVID-19 w Polsce w okresie od 16.03.2020 r. z predykcją do 31.01.2023 r. (<i>ICM 2023</i>).	37

Piśmiennictwo

- 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 2022** AOTMiT. Zalecenia Farmakoterapia COVID-19 (wersja 3.0). 28 lutego 2022 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.aotm.gov.pl/media/2022/03/Farmakoterapia-COVID-19-Aktualizacja-wersja-3.0-28-lutego-2022-r.pdf>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- AOTMiT 2022a** AOTMiT. Prognozy COVID – IHME. Raport zbiorczy dla Polski oraz Europy. Materiał opracowany dn. 23.12.2022. Aktualizacja modelu matematycznego 15.12.2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.aotm.gov.pl/media/2022/12/Prognozy-COVID_IHME_AOTMIT_Polska-i-Europa_23.12.2022.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- Atherton 2022** Atherton F. Public Health Link - Notification from the Chief Medical Officer for Wales. Antivirals or neutralising antibodies for non-hospitalised patients with COVID-19. Published: 1 June 2022). Dostępne on-line pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/files/covid-hub/covid-19-therapies/public-health-link-antivirals-or-neutralising-antibodies-non-hospitalised-v2pdf/>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- 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>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- Caliendo 2022** Caliendo AM, Hanson KE. COVID-19: Diagnosis. Literature review current through: Dec 2022. This topic last updated: Sep 01, 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.up-todate.com/contents/covid-19-diagnosis>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- CHMP EMA Lagevrio 2023** CHMP EMA. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 20 - 23 February 2023. News 24/02/2023. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-20-23-february-2023>
Data ostatniego dostępu: 24.02.2023 r.
- CHMP EMA Lagevrio 2023a** CHMP EMA. Refusal of the marketing authorisation for Lagevrio (molnupiravir). 24 February 2023. EMA/82948/2023. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-lagevrio-molnupiravir_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.02.2023 r.
- ChPL Paxlovid 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Paxlovid z dnia 15/02/2023 Paxlovid - EMEA/H/C/005973 - II/0026/G. Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230215158499/anx_158499_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.02.2023 r.
- Di Fusco 2021** Di Fusco M, Shea KM, Lin J, Nguyen JL, Angulo FJ, Benigno M, Malhotra D, Emir B, Sung AH, Hammond JL, Stoychev S, Charos A. Health outcomes and economic burden of hospitalized COVID-19 patients in the United States. J Med Econ. 2021;24(1):308-317.
- ECDC 2022** ECDC. COVID-19 Situation Dashboard. Data as of 06-09-22. Dostępne on-line pod adresem: <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html#eu-eea-daily-tab>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 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

- ECDC 2023** ECDC. Country overview report: week 5 2023. Produced on Produced on 9 February 2023 at 16.00. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews>
Data ostatniego dostępu: 15.02.2023 r.
- EMA CHMP 2022** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation). Paxlovid (PF-07321332 / ritonavir). EMA/CHMP/18383/2022. 27 January 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-summary-positive-opinion-paxlovid_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- EMA CHMP 2023** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 23-26 January 2023. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-23-26-january-2023>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- EMA Lagevrio 2021** EMA. Lagevrio (also known as molnupiravir or MK 4482) - COVID-19 - Article-5(3) procedure: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring. 19.11.2021 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- [REDACTED]**
- ESCMID 2022** Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, Martin-Quiros A, Paño-Pardo JR, Power N, Sibani M, Szabo BG, Tsiodras S, Zollner-Schwetz I, Rodríguez-Baño J. ESCMID COVID-19 guidelines: update on treatment for patients with mild/moderate disease. Clin Microbiol Infect. 2022 Dec;28(12):1578-1590
- EU 2020** European Commission. European Commission secures EU access to Remdesivir for treatment of COVID-19. 29 July 2020. Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1416
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- Fal 2021** Charakterystyka choroby COVID-19, objawy oraz skutki zdrowotne. Rekomendacje i doświadczenia polskich klinicystów. Nauka przeciw pandemii. Dostępne on-line pod adresem: https://naukaprzeciwpandemii.pl/app/uploads/2021/05/biala-ksiega_charakterystyka-choroby-covid-19_v-1.1._maj-2021.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- FDA 2020** FDA. GUIDANCE DOCUMENT. Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment. Guidance for Industry. SEPTEMBER 2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-covid-19-related-symptoms-outpatient-adult-and-adolescent-subjects-clinical-trials-drugs>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- FDA 2021** FDA. GUIDANCE DOCUMENT. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention. Guidance for Industry. MAY 2020. Updated 2/22/21. Dostępne

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

- on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- FDA 2022** FDA. Paxlovid. Emergency Use Authorization. August 5, 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/media/155049/download>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- FDA 2022a** FDA NEWS RELEASE. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pharmacists to Prescribe Paxlovid with Certain Limitations. New Prescribing Authority Could Improve Access for Some Patients at High Risk for Severe COVID-19. 07/06/2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pharmacists-prescribe-paxlovid-certain-limitations>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- FDA 2022b** FDA. Emergency Use Authorization. 08/31/2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#abouteuas>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- G-BA 2022** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19). 15. Dezember 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5772/2022-12-15_AM-RL-XII_Nirmatrelvir-Ritonavir_D-835.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. Warszawa, 2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r-,6,7.html>
- Hammond 2022** Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak J. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386(15):1397-1408
- HAS 2022** HAS. PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) - COVID-19. DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 21 janv. 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- HAS 2022a** HAS. PAXLOVID (PF-07321332 / ritonavir) - Covid-19. DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 25 avr. 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/fr/paxlovid-pf-07321332-/ritonavir-covid-19
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- HAS 2022b** HAS. Traitement par Paxlovid® des patients à risque de forme grave de Covid-19. RÉPONSES RAPIDES DANS LE CADRE DU COVID 19 - Mis en ligne le 21 janv. 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310993/fr/traitement-par-paxlovid-des-patients-a-risque-de-forme-grave-de-covid-19
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 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

- ICD-11 2023** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 01/2023). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 15.02.2023 r.
- ICM 2023** Zespół Interdyscyplinarnego Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego Uniwersytetu Warszawskiego. Model epidemiologiczny ICM. Bieżące prognozy. Dostępne on-line pod adresem: <https://covid-19.icm.edu.pl/biezace-prognozy/>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- IDSA 2023** IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA on 5/27/2021. Last updated, 1/20/2023. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#null>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- 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_v1-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- Kaduszkiewicz 2022** Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Kluge S, Malin JJ, Weibel S, Skoetz N; guideline group. Recommendations for the Outpatient Drug Treatment of Patients With COVID-19. Dtsch Arztebl Int. 2022 May 13;119(19):342-349.
- KE 2022** Komisja Europejska. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 28.1.2022 r. udzielająca na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenia na dopuszczenie do obrotu "Paxlovid - (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyjano-2-((3S)-2-oksopirolidyn-3-yl)etylo)-3-((2S)-3,3-dimetylo-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoilo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksyamid/ rytonawir", produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Bruksela, dnia 28.1.2022. Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220128154883/dec_154883_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- KE 2023** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 15.2.2023 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2022) 622(final) warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Paxlovid -Nirmatrelwir / rytonawir”. Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220128154883/dec_154883_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.02.2023 r.
- Lai 2022** Lai CC, Wang YH, Chen KH, Chen CH, Wang CY. The Clinical Efficacy and Safety of Anti-Viral Agents for Non-Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Viruses. 2022;14(8):1706.
- Mahase 2023** Mahase E. Covid-19: What do we know about XBB.1.5 and should we be worried? BMJ. 2023 Jan 19;380:153. doi: 10.1136/bmj.p153. PMID: 36657748.
- McIntosh 2022** McIntosh K. COVID-19: Clinical features. Literature review current through: Dec 2022. This topic last updated: Dec 07, 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- McIntosh 2023** McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and Prevention. Literature review current through: Dec 2022. This topic last updated: Jan 13, 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 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

- MDC 2021** COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700-1712.
- Meddispar 2022** Meddispar. PAXLOVID [Covid-19] 150mg + 100mg CPR PELL B/30. Date de mise à jour : 19/12/2022. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/PAXLOVID-Covid-19-150-B-30/\(type\)/name/\(value\)/paxlovid/\(cip\)/3400930245514#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/PAXLOVID-Covid-19-150-B-30/(type)/name/(value)/paxlovid/(cip)/3400930245514#nav-buttons)
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- 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 z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku.
- MZ 2020** Ministerstwo Zdrowia. PLD.050.152.2020.JŻ. Warszawa, 11 listopada 2020. Dostępne on-line pod adresem: <http://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTBYKKN9/%24FILE/i12257-o1.pdf>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- MZ 2021** Ministerstwo Zdrowia. PLD.050.53.2021.IM. Warszawa, 27 kwietnia 2021. Dostępne on-line pod adresem: <http://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTC2KJCR/%24FILE/i20252-o2.pdf>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- MZ 2022** Sprawozdanie z realizacji ustawy z dnia 2 marca 2020 r. o szczególnych rozwiązaniach związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, innych chorób zakaźnych oraz wywołanych nimi sytuacji kryzysowych za okres marzec - sierpień 2021 r. Druk nr 2153. Warszawa, 30 marca 2022 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/0/4CF2F5D70783C4ABC125881C0037AABA/%24File/2153.pdf>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- MZ 2023** MZ. Raport zakażeń koronawirusem (SARS-CoV-2). Dane do pobrania. Pobierz aktualne dane dla województw. Stan na dzień 15.02.2023 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/koronawirus/wykaz-zarazen-koronawirusem-sars-cov-2>
Data ostatniego dostępu: 15.02.2023 r.
- MZ 2023a** Kraken w Polsce. Ministerstwo Zdrowia potwierdza zakażenie u dwóch osób w jednym województwie. Dostępne on-line pod adresem: <https://wiadomosci.gazeta.pl/wiadomosci/7,114883,29390576,kraken-w-jednym-wojewodztwie-w-polsce-ministerstwo-zdrowia.html>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- MZ Lagevrio 2022** Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktu leczniczego LAGEVRIO, molnupiravir. 09.02.2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktu-leczniczego-lagevrio-molnupiravir>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- MZ Lagevrio 2022a** Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie stosowania produktu leczniczego LAGEVRIO/MOLNUPIRAVIR przez świadczeniodawców. 28.01.2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-stosowania-produktu-leczniczego-lagevriomolnupiravir-przez-swiadczeniodawcow>

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: 07.02.2023 r.

- MZ Lagevrio 2022b** Posiedzenie doraźnego Zespołu problemowego ds. ochrony zdrowia. 26.07.2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/dialog/posiedzenie-doraznego-zespołu-problemowego-ds-ochrony-zdrowia7>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- MZCR 2022** Ministerstwo Zdravotnictví České Republiky. Paxlovid je dostupný českým pacientům. Vytvořeno: 5. 10. 2022. Dostupne on-line pod adresem: <https://www.mzcr.cz/tiskove-centrum-mz/paxlovid-je-dostupny-ceskym-pacientum/>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- MZCR 2022a** Ministerstvo Zdravotnictví České Republiky. Opatření obecné povahy – stanovení podmínek úhrady z veřejného zdravotního pojištění u léčivého přípravku PAXLOVID. Vytvořeno: 21. 12. 2022
Dostupne on-line pod adresem: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2022/12/Opatreni-obecne-povahy-stanoveni-podminek-uh rady-z-verejneho-zdravotniho-pojisteni-u-leciveho-pripravku-PAXLOVID.pdf>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- NCPE 2022** NCPE. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®). HTA ID: 22014. Rapid review completed 15/03/2022. Dostupne on-line pod adresem: <https://www.ncpe.ie/drugs/pf-07321332-ritonavir-paxlovid-hta-id-22014/>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- NFZ 1/2022/DSOZ** ZARZĄDZENIE NR 1/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostępne on-line pod adresem: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarz%C4%85dzenie-1_2022_DSOZ
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- NFZ 14/2022/DSOZ** ZARZĄDZENIE NR 14/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA 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. Dostępne on-line pod adresem: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/153/Zarz%C4%85dzenie-14_2022_DSOZ
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- NFZ 2021** NFZ. Aktualności Centrali. Finansowanie leczenia pacjentów z COVID-19 w szpitalach tradycyjnych i tymczasowych. AKTUALIZACJA 10.12.2021. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/finansowanie-leczenia-pacjentow-z-covid-19-w-szpitalach-tradycyjnych-i-tymczasowych,7849.html>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- NFZ 2022** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu NFZ – Statystyki. Dostęp online: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- NFZ 2022** NFZ. Aktualności Centrali. Nowy tryb finansowania części świadczeń covidowych. 01-03-2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/nowy-tryb-finansowania-czesci-swiadczen-covidowych,8151.html>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- NFZ 35/2022/DSOZ** ZARZĄDZENIE NR 35/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie zasad sprawozdawania oraz warunków rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i

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

	<p>zwalczeniem COVID-19. Dostępne on-line pod adresem: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/227/Zarz%C4%85dzenie-35_2022_DSOZ</p> <p>Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.</p>
NFZ 41/2022/DSOZ	<p>ZARZĄDZENIE NR 41/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA 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. Dostępne on-line pod adresem: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/246/Zarz%C4%85dzenie-41_2022_DSOZ</p> <p>Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.</p>
NFZ 70/2022/DSOZ	<p>ZARZĄDZENIE NR 70/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 1 czerwca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostępne on-line pod adresem: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/320/Zarz%C4%85dzenie-70_2022_DSOZ</p> <p>Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.</p>
NFZ 87/2022/DSOZ	<p>ZARZĄDZENIE NR 87/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 lipca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostępne on-line pod adresem: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/367/Zarz%C4%85dzenie-87_2022_DSOZ</p> <p>Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.</p>
NHS 2020	<p>COVID-19 therapy: corticosteroids including dexamethasone and hydrocortisone. Classification: Official. Publication approval reference: 001559 / C0870. 13 November 2020.</p> <p>Dostępne on-line pod adresem: https://www.england.nhs.uk/coronavirus/documents/covid-19-therapy-corticosteroids-including-dexamethasone-and-hydrocortisone/</p> <p>Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.</p>
NHS 2022	<p>Interim clinical commissioning policy: Treatments for non-hospitalised patients with COVID-19. Page updated: 30 November 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-clinical-commissioning-policy-neutralising-monoclonal-antibodies-or-antivirals-for-non-hospitalised-patients-with-covid-19/</p> <p>Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.</p>
NHS 2022a	<p>Department of Health & Social Care. Independent report. Defining the highest-risk clinical subgroups upon community infection with SARS-CoV-2 when considering the use of neutralising monoclonal antibodies (nMABs) and antiviral drugs: independent advisory group report. Published 30 May 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.gov.uk/government/publications/higher-risk-patients-eligible-for-covid-19-treatments-independent-advisory-group-report/defining-the-highest-risk-clinical-subgroups-upon-community-infection-with-sars-cov-2-when-considering-the-use-of-neutralising-monoclonal-antibodies</p> <p>Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.</p>
NHS 2022b	<p>Interim Clinical Commissioning Policy: Treatments for hospital-onset COVID-19. Publication date: 28 November 2022. Effective from: 28 November 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.england.nhs.uk/coronavirus/documents/interim-clinical-commissioning-policy-antivirals-or-neutralising-monoclonal-antibodies-in-the-treatment-of-hospital-onset-covid-19/</p> <p>Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.</p>
NHS 2022c	<p>Rapid Policy Statement. Interim Clinical Commissioning Policy: Baricitinib for patients hospitalised due to COVID-19 (adults and children aged 2 years and over). Publication date: 15 December 2022 Effective from: 28 November 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-clinical-commissioning-</p>
Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)	<p>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</p>

policy-baricitinib-for-patients-hospitalised-due-to-covid-19-adults-and-children-aged-2-years-and-over/

Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.

NHS 2022d

Interim Clinical Commissioning Policy: IL-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for hospitalised patients with COVID-19 (adults). Publications approval reference: C1712. Rapid Policy Statement. Publication date: 28 November 2022

Effective from: 28 November 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/documents/interim-clinical-commissioning-policy-il-6-inhibitors-tocilizumab-or-sarilumab-for-hospitalised-patients-with-covid-19-adults-2/>

Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.

NICE 2022

NICE guideline [NG191]. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Published: 23 March 2021 Last updated: 14 July 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>

Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.

NICE 2023

NICE. Therapeutics for people with COVID-19 [ID4038]. Final draft guidance. Issue date: 21 February 2023. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10936/documents/html-content-10>

Data ostatniego dostępu: 24.02.2023 r.

NICE 2023a

NICE News. NICE recommends 3 treatments for COVID-19 in final draft guidance. 21 February 2023. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-3-treatments-for-covid-19-in-final-draft-guidance>

Data ostatniego dostępu: 24.02.2023 r.

NIH 2023

NIH. Clinical Management of Adults Summary. Last Updated: January 10, 2023. Dostępne on-line pod adresem: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.

NIZP PZH PIB 2022

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy (NIZP PZH – PIB). Umieralność ludności Polski wg przyczyny zgonu w pierwszej połowie 2021 r. w porównaniu z sytuacją w latach 2017-2019 i 2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.pzh.gov.pl/raport-umieralnosc-ludnosci-polski-wg-przyczyny-zgonu-w-pierwszej-polowie-2021-r/>

Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.

Ouyang 2022

Ouyang J, Zaongo SD, Harypursat V, Li X, Routy JP, Chen Y. SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis: A potential COVID-19 preventive strategy for high-risk populations, including healthcare workers, immunodeficient individuals, and poor vaccine responders. *Front Public Health*. 2022 Aug 8;10:945448.

PolSenior2 2021

Błądowski P., Grodzicki T., Mossakowska M., Zdrojewski T. (red.) (2021). PolSenior2. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk.

Poudel 2021

Poudel AN, Zhu S, Cooper N, Roderick P, Alwan N, Tarrant C, Ziauddeen N, Yao GL. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. *PLoS One*. 2021 Oct 28;16(10):e0259164.

PTAC 2022

PTAC. COVID-19 antivirals: Access Criteria. Access criteria current as at 18 July 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/covid19/access-criteria-for-covid-19-medicines/covid-antivirals/>

Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.

PTELChZ 2022

Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielowicz D, Mastalerz-Migas A, Owczuk R, Parczewski M, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Tomasiewicz K, Zarębska-Michaluk D. Zalecenia

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

postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, na dzień 23 lutego 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2022/03/REKOMENDACJE-pl-w-C19-2022-23-02-2022pl-1.pdf>

Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.

- Rahmah 2022** Rahmah L, Abarikwu SO, Arero AG, Jibril AT, Fal A, Flisiak R, Makuku R, Marquez L, Mohamed K, Ndow L, Zarebska-Michaluk D, Rezaei N, Rzymiski P. Oral antiviral treatments for COVID-19: opportunities and challenges. *Pharmacol Rep.* 2022 Jul 25:1–24.
- Rass 2022** Rass V, Ianosi BA, Zamarian L, Beer R, Sahanic S, Lindner A, Kofler M, Schiefecker AJ, Mahlkecht P, Heim B, Limmert V, Sonnweber T, Pizzini A, Tymoszek P, Scherfler C, Djamschidian A, Kiechl S, Tancevski I, Seppi K, Pfausler B, Loeffler-Ragg J, Helbok R. Factors associated with impaired quality of life three months after being diagnosed with COVID-19. *Qual Life Res.* 2022 May;31(5):1401-1414.
- Richards 2022** Richards F, Kodjamanova P, Chen X, Li N, Atanasov P, Bennetts L, Patterson BJ, Yektashenas B, Mesa-Frias M, Tronczynski K, Buyukkaramikli N, El Khoury AC. Economic Burden of COVID-19: A Systematic Review. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022;14:293-307.
- Rodríguez-Galán 2022** Rodríguez-Galán I, Albaladejo-Blázquez N, Ruiz-Robledillo N, Pascual-Lledó JF, Ferrer-Cascales R, Gil-Carbonell J. Impact of COVID-19 on Health-Related Quality of Life: A Longitudinal Study in a Spanish Clinical Sample. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):10421.
- Rymer 2021** Rymer W, Wroczyńska A, Parczewski M, Mejza F, Mrukowicz J. COVID-19. Interna- mały podręcznik. Dostępne online pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.13>.
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- Saravolatz 2022** Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis.* 2022:ciac180. doi: 10.1093/cid/ciac180. Epub ahead of print.
- Scott 2022** Scott A, Chambers R, Reimbaeva M, Atwell J, Baillon-Plot N, Draica F, Tarallo M. Real-world retrospective analysis of patient characteristics, healthcare resource utilization, costs, and treatment patterns among unvaccinated adults with COVID-19 diagnosed in outpatient settings in the United States. *J Med Econ.* 2022;25(1):287-298.
- Senior.hub 2021** Jakość życia osób starszych w Polsce w pierwszym roku pandemii COVID-19. Raport z badania. Kwiecień 2021. Dostępne on-line pod adresem: <https://seniorhub.pl/wp-content/uploads/2021/04/Raport-Jakosc-zycia-osob-starszych-w-trakcie-pandemii-covid-19.pdf>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- TLV 2022** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Paxlovid ingår i högkostnadsskyddet. Publicerad 21 november 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lake-medel/generell-subvention/arkiv/2022-11-21-paxlovid-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html?query=paxlovid>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- Umbrello 2022** Umbrello M, Miori S, Sanna A, Lassola S, Baruzzo E, Penzo D, Pedrotti G, Perino A, Colombo A, Pace R, Magnoni S. High rates of impaired quality of life and social and economic problems at 6 months after COVID-19-related ARDS. *J Anesth Analg Crit Care* 2022; 2(20): 2-15.
- WHO 2022** WHO. Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020 - December 2021. May 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.who.int/data/stories/global-excess-deaths-associated-with-covid-19-january-2020-december-2021>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- WHO 2023** WHO. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 13 January 2023. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 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

- WHO 2023a** WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Table View. Dostępne on-line pod adresem: <https://covid19.who.int/table>
Data ostatniego dostępu: 15.02.2023 r.
- WHO 2023b** WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Overview. Dostępne on-line pod adresem: <https://covid19.who.int/table>
Data ostatniego dostępu: 15.02.2023 r.
- Yang 2022** Yang KS, Leeuwon SZ, Xu S, Liu WR. Evolutionary and Structural Insights about Potential SARS-CoV-2 Evasion of Nirmatrelvir. J Med Chem. 2022 Jul 14;65(13):8686-8698.
- ZN 2022** Zorginstituut Nederland. GVS advisory nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) for the treatment of COVID-19. Updated November 14, 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/10/27/gvs-advies-nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.
- ZUS 2022** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.