



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Paxlovid (nirmatrelvirum + ritonavirum)
we wskazaniu:
COVID-19 u pacjentów dorosłych,
którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje
zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.9.2023

Data ukończenia: 30.06.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nd.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nd..

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DHAC	Department of Health and Aged Care (Australia)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IHME	The Institute for Health Metrics and Evaluation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)

MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIR	nirmatrelwir
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OIT	oddział intensywnej terapii
OR	iloraz szans (odds ratio)
PACS	ostry zespół pociwoidalowy
PBO	placebo
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PK	punkt końcowy
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTELChZ	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RIT	rytonawir
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	52
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	73
6.4.	Komentarz Agencji	73
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	74
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	75
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	76
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	78
11.	Kluczowe informacje i wnioski	79
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	83
13.	Źródła.....	84
14.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.04.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.248.2023.3.WMO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Paxlovid, Nirmatrelvirum + Ritonawirum, Tabletki powlekane, 150 mg + 100 mg, 30, tabl. (20 tabl z nirmatrelwirem + 10 tabl. z rytonawirem), GTIN: 05415062386538EAN
- Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) (potwierdzonej zarejestrowanym testem PCR lub antygenowym) u objawowych (rozpoczęcie leczenia w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów) pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19), i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, definiowane jako:

- 1) obecność przynajmniej 3 czynników ryzyka spośród następujących:
 - Wiek ≥ 65 lat;
 - Otyłość ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$);
 - Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg stosowania codziennej terapii);
 - Choroby sercowo-naczyniowe:
 - zawał serca;
 - udar;
 - przemijający epizod niedokrwienności (TIA);
 - niewydolność serca;
 - dławica piersiowa;
 - kardiomiopatia;
 - stan po:
 - ✓ pomostowaniu aortalno-wieńcowym;
 - ✓ przezskórnej interwencji wieńcowej;
 - ✓ endarterektomii tętnicy szyjnej;
 - ✓ pomostowaniu aorty;
 - Cukrzyca;
 - Przewlekła choroba nerek;

lub

- 2) Rozpoznanie niedoboru odporności lub przewlekłe stosowanie immunosupresantów:
 - Kortykosteroidów systemowych w dawce równoważnej $\geq 20 \text{ mg}$ prednizonu dziennie przez co najmniej 14 następujących po sobie dni w okresie ostatnich 30 dni;
 - Leków biologicznych, leków immunomodulujących lub przeciwnowotworowych w okresie ostatnich 90 dni;

lub

- 3) Aktywny nowotwór złośliwy”,
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

Wnioskodawca

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Żwirki i Wigury 16 B

02-092 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.04.2023, znak PLR.4500.248.2023.3.WMO (data wpływu do AOTMiT 14.04.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Paxlovid, Nirmatrelvirum + Ritonawirum, Tabletki powlekane, 150 mg + 100 mg, 30, tabl. (20 tabl. z nirmatrelwirem + 10 tabl. z rytonawirem), GTIN: 05415062386538**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.05.2023, znak OT.423.0.9.2023.3.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.06.2023 pismem znak 135/09/06/2023/AP/H&V z dnia 9.06.2023.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu COVID-19, ██████████, ██████████, Kraków 2023;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu COVID-19, ██████████, ██████████, Kraków 2023;
- Analiza ekonomiczna dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu COVID-19, ██████████, ██████████, Kraków 2023;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu COVID-19, ██████████, ██████████, Kraków 2023;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu COVID-19, ██████████, ██████████, Kraków 2023;
- Odpowiedzi na ocenę zgodności z wymaganiami minimalnymi i uzupełnienie analiz – załącznik do pisma Pfizer nr 135/09/06/2023/AP/H&V z dnia 09.06.2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Paxlovid, Tabletki powlekane, 150 mg + 100 mg, 30, tabl. (20 tabl z nirmatrelwirem + 10 tabl. z rytonawirem), GTIN: 05415062386538
Kod ATC	J05AE30 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; inhibitory proteazy
Substancja czynna	Nirmatrelvirum + Ritonavirum
Wnioskowane wskazanie	COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (cała treść wskazania 3.1.2.2 Wnioskowane wskazanie)
Dawkowanie	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. 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
Droga podania	Doustna 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, łamać ani kruszyć, ponieważ dane nie są obecnie dostępne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 polipeptynowych, co zapobiega replikacji wirusa. Mechanizm działania rytonawiru polega na hamowaniu metabolizmu nirmatrelwiru, w którym pośredniczy CYP3A, zapewniając w ten sposób zwiększone stężenie nirmatrelwiru w osoczu.

Źródło: ChPL Paxlovid

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	28 stycznia 2022, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Paxlovid

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Paxlovid nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT ws zasadności objęcia leku refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu.

Zastosowanie różnych technologii lekowych w COVID-19, w tym m.in. nirmatrelwiru/rytonawiru było natomiast przedmiotem przeglądu dostępnych doniesień naukowych na potrzeby realizowanych i aktualizowanych we współpracy z interdyscyplinarnym Zespołem Ekspertów Klinicznych na zlecenie Ministra Zdrowia "Polskich zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych oraz organizacyjnych w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2" publikowanych wraz z materiałami analitycznymi na stronie Agencji.¹

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Leczenie choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) (potwierdzonej zarejestrowanym testem PCR lub antygenowym) u objawowych (rozpoczęcie leczenia w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów) pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19), i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, definiowane jako:

1) obecność przynajmniej 3 czynników ryzyka spośród następujących:

- Wiek ≥ 65 lat;
- Otyłość ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$);
- Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg stosowania codziennej terapii);
- Choroby sercowo-naczyniowe:
 - zawał serca;
 - udar;
 - przemijający epizod niedokrwieny (TIA);
 - niewydolność serca;
 - dławica piersiowa;
 - kardiomiopatia;
 - stan po:

¹ <https://www.aotm.gov.pl/covid-19/zalecenia-w-covid-19/>

pomostowaniu aortalno-wieńcowym;
przezskórnej interwencji wieńcowej;
endarterektomii tętnicy szyjnej;
pomostowaniu aorty;

- o Cukrzyca;
- o Przewlekła choroba nerek;

lub

2) Rozpoznanie niedoboru odporności lub przewlekłe stosowanie immunosupresantów:

- o Kortykosteroidów systemowych w dawce równoważnej ≥ 20 mg prednizonu dziennie przez co najmniej 14 następujących po sobie dni w okresie ostatnich 30 dni;
- o Leków biologicznych, leków immunomodulujących lub przeciwnowotworowych w okresie ostatnich 90 dni;

lub

3) Aktywny nowotwór złośliwy”,

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego wskazania leku Paxlovid.

Analizy farmakoeconomiczne, załączone do przedmiotowego wniosku refundacyjnego, oparte są w większości na dowodach do populacji chorych z okresu, w którym wariantem dominującym był wariant Delta charakteryzujący się wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby w porównaniu do aktualnie dominujących wariantów. Ekstrapolacja danych dla skuteczności Paxlovidu pochodzących z badań przeprowadzonych w okresie dominacji wcześniejszych wariantów wirusa (pre-Omicron) obarczona jest wysoką niepewnością i wydaje się nieuprawniona.

Badanie EPIC-HR stanowiące podstawę wnioskowania o skuteczności leku Paxlovid zostało przeprowadzone z udziałem populacji niezaszczepionej, co nie odpowiada charakterystyce populacji aktualnie chorujących na COVID-19 w Polsce

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Paxlovid (nirmatrelvirum + ritonavirum), w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany w aptece na receptę przy ryczałtowej odpłatności pacjenta.

Grupa limitowa

„(...) Obecnie w Polsce żaden z dostępnych leków przeciwwirusowych nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu COVID-19 (MZ 20/02/2023), nie jest zatem możliwe włączenie produktu Paxlovid do żadnej z istniejących grup limitowych. Tym samym należy założyć, że w przypadku wydania decyzji o objęciu produktu Paxlovid refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca wyłącznie wnioskowaną interwencję.”

Biorąc pod uwagę, że wniosek dotyczy refundacji produktu leczniczego Paxlovid w ramach refundacji aptecznej w dotąd nier refundowanym wskazaniu utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla tego leku jest uzasadnione.

Instrument dzielenia ryzyka (RSS)



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Koronawirusy należą do rodziny Coronaviridae i są szeroko rozpowszechnione u ludzi i innych ssaków. Można je podzielić na dwie grupy: o niskiej chorobotwórczości i o wysokiej patogenności. Pierwsza grupa

powoduje infekcje górnych dróg oddechowych, prowadząc do łagodnych i umiarkowanych objawów podobnych do przeziębienia. Wysoce patogenne koronawirusy są przyczyną ciężkiego zapalenia płuc i stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. (...) W grudniu 2019 r. w populacji ludzi pojawił się nowy koronawirus 2019-nCoV, który stał się przyczyną pandemii. W 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) opublikowała oficjalną nazwę choroby wywołanej przez koronawirusa 2019-nCoV (SARS-CoV-2), którą jest COVID-19.

[Welz 2020]

Stwierdzono, że najwyższe ryzyko transmisji choroby występuje na wczesny etap infekcji. Okres inkubacji SARS-CoV-2 wynosi od 2–14 dni przed wystąpieniem objawów, mediana okresu inkubacji choroby wynosi 5,1 dnia, a pacjenci mogą pozostawać zakaźni do dwóch tygodni od ustąpienia objawów, stąd zalecany przez WHO 14 dniowy okres izolacji można uznać za wystarczający.

Przenoszenie SARS-CoV-2 odbywa się drogą kropelkową, oraz przez zanieczyszczone przedmioty i powierzchnie. Wirus jest obecny w wielu płynach ustrojowych (wydzielina z nosa i gardła, płwocina, stolec, łzy, krew). Średni okres inkubacji COVID-19 wynosi 5 dni, ale może sięgać do 14 dni. Częste są postaci o przebiegu bezobjawowym i łagodnym z gorączką, kaszlem oraz dusznością. W bardziej zaawansowanych postaciach pojawiają się śródmiąższowe zmiany zapalne w płucach. W ciężkich postaciach klinicznych, pod koniec pierwszego tygodnia od wystąpienia pierwszych objawów dochodzi do rozwoju ostrej niewydolności oddechowej, która postępując doprowadza do niewydolności wielonarządowej i zgonu chorego. Śmiertelność od 0 do 8% jest zróżnicowana w poszczególnych krajach i zależy od jakości opieki zdrowotnej ze szczególnym uwzględnieniem wyposażenia i dostępności oddziałów intensywnej terapii, ale być może także wielu nie poznanych czynników genetycznych człowieka i/lub zmienności genetycznej wirusa.

Wirus SARS-CoV-2 atakuje głównie układ oddechowy, lecz najnowsze doniesienia mówią także o chorobie wielonarządowej i wieloukładowej. Charakterystyczną cechą choroby jest utrata węchu i smaku. Często dochodzi do zapalenia płuc: obustronnego, śródmiąższowego, z następowym włóknieniem. Pacjenci borykają się także z problemami natury psychicznej tj. lęk, strach, depresja. W ostrym przebiegu COVID-19 rozwija się ARDS (*ang. acute respiratory distress syndrome* – zespół ostrej niewydolności oddechowej) często prowadzący do śmierci.

Według raportów WHO, śmiertelność osób z rozpoznaniem COVID-19 częściej występuje u osób w podeszłym wieku, z chorobami współistniejącymi takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, wirusowe zapalenie wątroby typu B, otyłość, choroby nowotworowe, przewlekła choroba nerek. Zakażenia wirusem SARS-CoV-2 są wyjątkowo niebezpieczne dla osób z obniżoną odpornością. Niektóre dane wskazują, że osoby palące gorzej przechodzą infekcję, niż osoby niepalące, chociaż ostatnio tego rodzaju doniesienia są kwestionowane.

Dotychczas potwierdzono, że koronawirus SARS-CoV-2 wywołuje zespół ciężkiej, ostrej niewydolności oddechowej oraz powoduje uszkodzenia wielu narządów (płuc, mięśnia sercowego, nerek). Zakażenie może wywołać objawy chorobowe ze strony układu pokarmowego (zapalenie żołądka, jelit), czy też zmiany w układzie nerwowym.

Klasyfikacja kliniczna COVID-19:

- Łagodny przebieg: Objawy kliniczne są łagodne, nie stwierdza się zmian typowych dla zapalenia płuc w diagnostyce obrazowej.
- Umiarkowany przebieg: Pacjenci mają objawy takie jak gorączka oraz objawy ze strony układu oddechowego, itd. Stwierdza się zmiany charakterystyczne dla zapalenia płuc w diagnostyce obrazowej;
- Ciężki przebieg: Pacjenci ze zmianami w płucach zajmującymi $\geq 50\%$ ich powierzchni, które zaistniały w przeciągu 24 – 48 godzin w obrazowaniu płuc powinni być traktowani jako pacjenci z ciężkim przebiegiem zakażenia;
- Bardzo ciężki przebieg: Pacjenci którzy spełniają jakiegokolwiek z wymienionych kryteriów: niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej, wstrząs, inne niewydolności narządowe wymagające monitorowania i leczenia na oddziale intensywnej terapii. Bardzo ciężkie przypadki można następnie podzielić na wczesne, pośrednie i późne stadia według wskaźnika oksygenacji i podatności układu oddechowego.

Większość osób, która była zakażona SARS-CoV-2 wraca w pełni do zdrowia w ciągu kilku tygodni. Zdarza się jednak, że objawy nie ustępują w pełni, lub nawet po łagodnie przebiegającej chorobie pacjent tygodniami zgłasza różnorakie dolegliwości. (...) „Long COVID” i „post COVID syndrome” nie są jeszcze zatwierdzonymi powszechnie terminami medycznymi, jednak w literaturze fachowej zaczynają pojawiać się artykuły opisujące zjawisko

przedłużających się ponad 3 – 4 tygodnie objawów lub różnych dolegliwości, które zgłaszają chorzy po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) w porozumieniu ze Scottish Intercollegiate Guidelines Network oraz The Royal College of General Practitioners w swoich wytycznych z 30 października 2020 roku po raz pierwszy określili następujące postaci COVID-19:

- ostry COVID-19 (*acute COVID-19*) – dolegliwości i objawy COVID-19 trwające do 4 tygodni;
- przedłużający się objawowy COVID-19 (*ongoing symptomatic COVID-19*) – dolegliwości i objawy COVID-19 trwające od 4 do 12 tygodni;
- zespół post-COVID-19 (*post-COVID-19 syndrome*) – dolegliwości i objawy, które rozwijają się w trakcie lub po COVID-19 i trwają >12 tygodni oraz nie wynikają z innego rozpoznania.

Pomimo podejmowania prób wykorzystania różnych opcji terapeutycznych, nadal nie opracowano odpowiednio skutecznego schematu leczenia COVID-19. Podstawą jest leczenie wspomagające, uzależnione od stanu klinicznego pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom. Opracowanie szczepionki przeciwko COVID-19 i rozpoczęcie szczepień na przełomie 2020 i 2021 roku stało się szansą na przynajmniej częściowe zapanowanie nad pandemią COVID-19.

[Flisiak 2020, Nowakowska 2020, Rymer 2020, Welz 2020, Zhejiang 2020]

Wariant Omicron (i jego subwarianty) stanowi wariant dominujący w Europie od stycznia 2022 r. Aktualnie dominującym wariantem w Polsce jest subwariant XBB.1.5.

Na podstawie analiz krajowych baz danych przeprowadzonych w Belgii, Danii i Anglii porównano wskaźniki hospitalizacji w okresie dominacji wariantu Omicron względem wcześniejszych wariantów Alpha i Delta. Wyniki odnalezionych prac (Bager 2022, Nyberg 2022, dane Niemieckiego Instytutu Medycyny Tropikalnej²) wskazują na co najmniej 2-krotny spadek hospitalizacji w przypadku infekcji wywołanej wariantem Omicron względem Delta. Wyniki pracy Twohig 2022 wskazują z kolei na zbliżone ryzyko hospitalizacji w przypadku infekcji wywołanych wariantami Alpha i Delta. Zgodnie z danymi Niemieckiego Instytutu Medycyny Tropikalnej redukcja ryzyka hospitalizacji wynosi 53-90%. Co więcej, odnotowano skrócenie czasu hospitalizacji średnio o 3-4 dni. Powyższe jest zgodne z danymi polskimi dla okresów dominacji wariantów pre-Omicron (średni czas hospitalizacji: 9,26 dni) i Omicron (5,11 dni).

Analizy w podgrupach ze względu na status zaszczepienia (Bager 2022) wskazują na niższe ryzyko hospitalizacji osób, które przyjęły 2 lub 3 dawki względem grupy, która otrzymała nie więcej niż 1 dawkę szczepionki (RR=0,24 (95% CI: 0,22; 0,26)). Powyższą zależność odnotowano zarówno w subpopulacjach zakażonych wariantem Delta jak i Omicron.

W przypadku infekcji wywołanych wariantem Omicron ryzyko hospitalizacji pacjentów zaszczepionych było znacząco niższe względem pacjentów niezaszczepionych (Nyberg 2022 – analiza danych 1,5 mln pacjentów z Wielkiej Brytanii) - HR=0,22 (95% CI: 0,20; 0,24). Odnotowano również znaczący spadek ryzyka hospitalizacji pacjentów niezaszczepionych w przypadku infekcji wywołanych wariantem Omicron względem Delta (HR=0,30 (95% CI: 0,28; 0,32)).

Wyniki zidentyfikowanych prac (analizy krajowych baz danych – Anglia, Belgia) wskazują na ponad 65% redukcję ryzyka zgonu z powodu COVID-19 w przypadku infekcji wywołanych wariantem Omicron względem Delta (Nyberg 2022 HR=0,31 (95% CI: 0,26; 0,37); Ward 2022 RR=0,34 (95% CI: 0,25; 0,46)). Wyniki przeglądu Niemieckiego Instytutu Medycyny Tropikalnej (dane z 22 badań z 12 krajów; ostatnia aktualizacja 06.10.2022 r.) wskazują na 70-91% redukcję ryzyka zgonu.

Wyniki zidentyfikowanych analiz (Ward 2022, Nyberg 2022) wskazują na redukcję ryzyka zgonu w przypadku infekcji wywołanych wariantem Omicron względem Delta, zarówno u osób zaszczepionych jak i niezaszczepionych (Ward 2022; HR= 0,28 (95% CI: 0,23; 0,35); Nyberg 2022; HR= 0,21 (95% CI: 0,15; 0,29)).

[Bager 2022, Nyberg 2022, Twohig 2022, Ward 2022]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Prognoza *The Institute for Health Metrics and Evaluation* IHME dla Polski, przygotowana we współpracy z AOTMiT z dnia 15.12.2022 r., z prognozą obejmującą okres od 4 lutego 2020 r. do 1 kwietnia 2023 r. (model podstawowy). Prognozowana w modelu IHME liczba potwierdzonych przypadków COVID w rozważanym

² <https://tropeninstitut.de/aktuelle-krankheitsmeldungen/31.12.2021-welt-omicron#norwegen>

12-miesięcznym przedziale czasowym wynosi 613,4 tys. (wszystkie grupy wiekowe). Opis ograniczania liczebności populacji do odpowiadającej populacji wnioskowanej opisano w rozdziale 6.1.2 niniejszej AWA.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (<https://ptchp.org/>)
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (<http://www.pteilchz.org.pl/>)
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (<https://www.escmid.org/>)
- World Health Organization (<https://www.who.int/> WHO)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <http://www.sign.ac.uk>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk>);
- Alberta Health Services (AHS, www.albertahealthservices.ca);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC, <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC, <https://kce.fgov.be/>);
- British Gynaecological Cancer Society (BGCS, www.bgcs.org.uk);
- Agency for Clinical Innovations (ACI, www.aci.health.nsw.gov.au);
- Trip Database – Turning Research Into Practice (<https://tripdatabase.com>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 7 czerwca 2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 28 stycznia 2022 r. Pomimo odjęcia daty publikacji wytycznych opisanych poniżej (odpowiadającej początkowi dominacji wariantu Omicron) należy mieć na uwadze dynamicznie zmieniającą się sytuację epidemiologiczną pod względem dominujących wariantów wirusa SARS-CoV-2 w Polsce i na świecie, przekładająca się na przebieg choroby COVID-19. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTELChZ 2022 Polska</p>	<p>Wytyczne dotyczące charakterystyki choroby, diagnostyki oraz leczenia COVID-19</p> <p>Poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego</p> <p><i>Pacjenci w stadium 1</i></p> <p>„(...) Stadium 1 choroby obejmuje pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami bez duszności i saturacją tlenem (SpO2) $\geq 94\%$ na powietrzu atmosferycznym, niewymagających hospitalizacji. Obraz radiologiczny klatki piersiowej pozostaje prawidłowy. Symptomy COVID-19 są różnorodne i w większości niespecyficzne. Najczęściej zgłaszanymi objawami zakażenia wariantem Omicron są kaszel, zatłoczony nos, katar, kichanie, ból głowy, zmęczenie, ból gardła i gorączka. Inne, takie jak: duszność, trudności w oddychaniu, bóle mięśni lub ciała, zapalenie spojówek, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, znane z wcześniejszych fal pandemii, pozostają aktualne. Z kolei zaburzenia węchu (anosmia) lub smaku (ageusia) są raportowane rzadziej. U starszych osób wahania temperatury ciała z hipotermią, majaczenia, upadki mogą poprzedzać symptomy ze strony układu oddechowego.”</p> <p>Leczenie pacjentów w stadium 1</p> <p>„(...) Pacjenci w stadium 1, pozostający zwykle pod opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, wymagają przede wszystkim oceny stanu ogólnego i monitorowania SpO2 oraz oceny czynników ryzyka rozwoju ciężkiej postaci COVID-19, do których zaliczamy: wiek >60 lat, otyłość, cukrzyca, choroba nowotworowa, przewlekła niewydolność serca, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, niedobory odporności, immunosupresja.</p> <p>Rutynowe stosowanie leków przeciwwirusowych u wszystkich chorych w stadium 1 choroby nie jest konieczne. Aktualnie dysponujemy lekami hamującymi replikację SARS-CoV-2 oraz przeciwciałami monoklonalnymi neutralizującymi wirusa, których zastosowanie ogranicza jednak zmienna wrażliwość VoC. Leki hamujące replikację wirusową, takie jak molnupirawir, nirmatrelwir (PF-07321332)/rytonawir lub remdesiwir, powinny być stosowane do 5 doby od wystąpienia objawów u chorych spełniającym kryteria ryzyka rozwoju ciężkiej postaci choroby.</p> <p>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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>replikacyjnej wirusa. Wymienione leki powinny być stosowane na zlecenie i pod nadzorem lekarza ze względu na ograniczenia dotyczące każdego z nich.</p> <p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) żaden z leków przeciwwirusowych nie może być stosowany u kobiet ciężarnych i karmiących ze względu na brak badań klinicznych w tych grupach chorych. Molnupirawir i nirmatrelwir/rytonawir są lekami doustnymi stosowanymi 2x dziennie przez 5 dni. Remdesiwir jest podawany we wlewach dożylnych u chorych nie potrzebujących tlenoterapii. U chorych niewymagających hospitalizacji wykazano, że wystarczająca jest terapia trzydniowa. Zastosowanie wszystkich wymienionych powyżej leków przeciwwirusowych zmniejsza istotnie ryzyko hospitalizacji i ciężkiego przebiegu COVID-19 u osób obciążonych wspomnianymi czynnikami ryzyka."</p> <p>Alternatywą dla wymienionych powyżej leków przeciwwirusowych w warunkach ambulatoryjnych są neutralizujące przeciwciała monoklonalne. Aktualnie w Polsce dostępny jest kasiriwimab/imdewimab, jednak z uwagi na dominację wariantu Om kron, który w badaniach in vitro nie poddaje się neutralizacji pod wpływem kasiriwimabu/imdewimabu, aktualnie nie zaleca się jego stosowania.</p> <p>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 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
AOTMiT 2022 Polska	<p>Wytyczne dotyczące oraz leczenia farmakologicznego COVID-19: „Zalecenia Farmakoterapia COVID-19 (wersja 3.0)”</p> <p>Poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.</p> <p>Zalecenie</p> <p>„Zastosowanie doustnego molnupirawiru lub nirmatrelwiru/rytonawiru, w ciągu pierwszych 5 dni od początku objawów choroby, należy rozważyć u pacjentów niewymagających tlenoterapii, z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 i należących do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Przy rozważaniu należy wziąć pod uwagę ryzyka związane z potencjalnie mutagennym działaniem molnupirawiru oraz interakcjami nirmatrelwiru/rytonawiru, brak danych z badań klinicznych dla wariantu Omikron oraz dostępność leków.</p> <p>Do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 należy zaliczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 nieregulowane 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). <p>Pacjentów, u których istnieje uzasadnione podejrzenie braku wystarczającej odpowiedzi na szczepienie, należy traktować jak niezaszczepionych.</p> <p>Komentarz:</p> <p>Niniejsze wytyczne dotyczą zakażenia wcześniejszymi wariantami wirusa SARS-CoV-2. Dla wariantu Omikron brak danych pochodzących z badań klinicznych uniemożliwia sformułowanie wiarygodnych zaleceń.”</p> <p>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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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.</p> <p>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 Om kron; dla remdesiwiru dodatkowo: można rozważyć u pacjentów hospitalizowanych z zapaleniem płuc i SpO₂ ≤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), baricytyn bu i tocilizumabu. Nie zaleca się rutynowego stosowania remdesiwiru i tofacytynibu przez cały okres choroby, zarówno w fazie replikacji wirusa oraz w fazie objawowej</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>WHO 2023 Świat</p>	<p>Wytyczne dotyczące oraz leczenia COVID-19</p> <p>Poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.</p> <p><i>Wytyczne dotyczące pacjentów z umiarkowanym COVID-19 i wysokim ryzykiem hospitalizacji z powodu choroby.</i></p> <p><u>Silna rekomendacja za stosowaniem terapii nirmatrelwir + rytonawir w tej grupie pacjentów.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dla tej grupy pacjentów dostępnych jest kilka opcji leczenia: molnupirawir, remdesiwir, terapia złożona nirmatrelwir + rytonawir; zdaniem zespołu opracowującego wytyczne (ang. The Guideline Development Group, GDG) terapia złożona nirmatrelwir + rytonawir stanowi lepszy wybór, ponieważ może mieć większą skuteczność w zapobieganiu hospitalizacji niż alternatywy; ma mniej obaw w odniesieniu do szkód niż molnupirawir; i jest łatwiejszy do podania niż dożylny remdesiwir i przeciwciała; lekarze powinni przeanalizować wszystkie leki i nie rozważać stosowania nirmatrelwiru-rytonawiru u pacjentów z możliwymi niebezpiecznymi interakcjami lekowymi (uwaga: wiele leków wchodzi w interakcje z nirmatrelwirem-rytonawirem); w pełni świadome wspólne podejmowanie decyzji powinno określać, czy nirmatrelwir-rytonawir powinien być stosowany u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, biorąc pod uwagę możliwe korzyści i pozostałą niepewność dotyczącą potencjalnych działań niepożądanych; Nirmatrelvir-ritonavir należy podać jak najszybciej po wystąpieniu objawów, najlepiej w ciągu 5 dni. <p><u>Warunkowa rekomendacja za stosowaniem remdesiwiru w tej populacji;</u></p> <p><u>Warunkowa rekomendacja za stosowaniem molnupirawiru w tej populacji;</u></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i></p> <p><i>siła rekomendacji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - silna rekomendacja: korzyści przeważają nad szkodami dla prawie wszystkich. Wszyscy lub prawie wszyscy poinformowani pacjenci prawdopodobnie chcieliby skorzystać z tej opcji; - warunkowa rekomendacja: korzyści przeważają nad szkodami dla większości, ale nie dla wszystkich. Większość pacjentów prawdopodobnie chciałaby skorzystać z tej opcji; <p><i>poziom dowodów – nie uwzględniono.</i></p>
<p>ESCMID 2022 Europa</p>	<p>Wytyczne dotyczące oraz leczenia COVID-19</p> <p>Poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.</p> <p><i>Wytyczne dotyczące pacjentów z umiarkowanym COVID-19 i wysokim ryzykiem hospitalizacji z powodu choroby.</i></p> <p>U 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:</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 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] <p>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</p> <p>Osoby z wysokim ryzykiem progresji COVID-19: pacjenci 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.</p> <p><i>Szczegółowe zalecenia dla poszczególnych terapii, z uwzględnieniem statusu szczepienia pacjentów</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>nirmatrelwir/ rytonawir</u></p> <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 nieuzyskania odpowiedzi na szczepienie z łagodnym do umiarkowanego COVID-19; <p><u>remdesiwir</u></p> <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 nieuzyskania odpowiedzi na szczepienie z łagodnym do umiarkowanego COVID-19; <p><u>sotrowimab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w warunkach ambulatoryjnych u osób niezaszczepionych 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] <p><u>molnupirawir</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów w warunkach ambulatoryjnych u osób 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 nieuzyskania odpowiedzi na szczepienie z łagodnym do umiarkowanego COVID-19; <p><u>tiksagewimab/cilgawimab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Warunkowa rekomendacja pozytywna dla stosowania w warunkach ambulatoryjnych u osób niezaszczepionych 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 <p><u>kortykosteroidy wziewne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Z uwagi na brak dostępnych danych rekomenduje się stosowanie wyłącznie w ramach badań klinicznych <p><u>fluwoksamina</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Z uwagi na brak dostępnych danych rekomenduje się stosowanie wyłącznie w ramach badań klinicznych [jakość dowodów: niska] <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><u>siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rekomendacja za: istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólne korzyści z interwencji są wyraźnie większe niż wady. Oznacza to, że wszyscy lub prawie wszyscy pacjenci będą chcieli skorzystać z zalecanej interwencji. - rekomendacja przeciw: istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólne wady interwencji są wyraźnie większe niż korzyści. Silne zalecenie jest również stosowane, gdy analiza dowodów wskazuje, że interwencja nie jest bezpieczna. - warunkowa rekomendacja za: korzyści z interwencji są większe niż wady lub dostępne dowody nie mogą wykluczyć znaczących korzyści z interwencji przy jednoczesnej ocenie, że działania niepożądane są nieliczne lub nie występują. - warunkowa rekomendacja przeciw: wady interwencji są większe niż korzyści, ale nie jest to poparte mocnymi dowodami. Zalecenie to jest również stosowane, gdy istnieją mocne dowody zarówno na korzystne, jak i szkodliwe skutki, ale trudno jest określić równowagę między nimi. - tylko w ramach badań klinicznych: nie ma wystarczających dowodów, aby określić, czy interwencja jest korzystna, czy szkodliwa. W przypadku wydania zalecenia "tylko w badaniach" panel zaleca, aby interwencja była rozważana tylko w randomizowanych badaniach klinicznych z odpowiednią zgodą etyczną. W każdym innym przypadku interwencja nie jest zalecana.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- <i>zaleceni na podstawie konsensusu: może być wydane za lub przeciw interwencji. Ten rodzaj rekomendacji jest stosowany, gdy nie ma wystarczających dowodów, aby wydać rekomendację opartą na dowodach, ale panel nadal uważa, że wydanie rekomendacji jest ważne.</i></p> <p><i>poziom dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>wysoka: bardzo wysoka pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do efektu szacowanego.</i> - <i>umiarkowana: umiarkowana pewność oszacowanego efektu. Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do tego, ale istnieje możliwość, że znacznie się różni.</i> - <i>niska: ograniczone zaufanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt może znacząco różnić się od efektu szacowanego.</i> - <i>bardzo niska: bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu. Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od tego oszacowanego.</i>
<p>IDSA 2021/2023 USA</p>	<p>Wytyczne dotyczące oraz leczenia COVID-19</p> <p>Poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, u których występuje ryzyko progresji choroby do ciężkiej, panel ekspertów IDSA sugeruje rozpoczęcie terapii za pomocą nirmatrelwiru/rytonawiru w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów choroby [rekomendacja warunkowa, niski jakości dowodów];</u> • Wśród pacjentów z COVID-19, panel ekspertów IDSA nie zaleca stosowania hydroksychlorochiny/chlorochiny + azytromycyny [rekomendacja silna, umiarkowana jakości dowodów]; • Wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, panel ekspertów IDSA nie zaleca stosowania lopinawiru/ritonaviru [rekomendacja silna, umiarkowana jakości dowodów]; • Wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, panel ekspertów IDSA nie zaleca stosowania wziewnych kortykosteroidów [rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakości dowodów]; • Wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 leczonych ambulatoryjnie lub szpitalnie, u których występuje ryzyko progresji choroby do ciężkiej, panel ekspertów IDSA sugeruje zastosowanie remdesiwiru [rekomendacja warunkowa, niski jakości dowodów]; • Wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, panel ekspertów IDSA nie zaleca stosowania famotydyny [rekomendacja warunkowa, niski jakości dowodów]; • Wśród pacjentów z COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, panel ekspertów IDSA nie zaleca stosowania iwermektyny [rekomendacja silna, umiarkowana jakości dowodów]; • Wśród pacjentów z COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, panel ekspertów IDSA zaleca stosowanie fluwoksaminy jedynie w ramach badań klinicznych [brak dowodów, ang. „Knowledge gap”]; • Wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, u których występuje ryzyko progresji choroby do ciężkiej i dla których nie ma dostępnych innych sposobów leczenia*, panel ekspertów IDSA sugeruje zastosowanie molnupirawiru w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów choroby [rekomendacja warunkowa, niski jakości dowodów]; • Wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, u których występuje ryzyko progresji choroby do ciężkiej i dla których nie ma dostępnych innych sposobów leczenia*, panel ekspertów IDSA sugeruje podanie w ciągu 8 dni zaakceptowanej przez FDA plazmy ozdrowieńców (ang. „FDA-qualified high-titer COVID-19 convalescent plasma”) [rekomendacja warunkowa, niski jakości dowodów]; <p>* Inne opcje leczenia i postępowania z pacjentami ambulatoryjnymi obejmują nirmatrelwir/rytonawir, trzydniowe leczenie remdesiwirem. Decyzja o zastosowanym leczeniu powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnych cech danego pacjenta (długość trwania objawów choroby, stan nerek, interakcje między lekowe) oraz dostępności leków.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><i>siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>rekomendacja za: istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólne korzyści z interwencji są wyraźnie większe niż wady. Oznacza to, że wszyscy lub prawie wszyscy pacjenci będą chcieli skorzystać z zalecanej interwencji.</i> - <i>rekomendacja przeciw: istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólne wady interwencji są wyraźnie większe niż korzyści. Silne zalecenie jest również stosowane, gdy analiza dowodów wskazuje, że interwencja nie jest bezpieczna.</i> - <i>warunkowa rekomendacja za: korzyści z interwencji są większe niż wady lub dostępne dowody nie mogą wykluczyć znaczących korzyści z interwencji przy jednoczesnej ocenie, że działania niepożądane są nieliczne lub nie występują.</i> - <i>warunkowa rekomendacja przeciw: wady interwencji są większe niż korzyści, ale nie jest to poparte mocnymi dowodami. Zalecenie to jest również stosowane, gdy istnieją mocne dowody zarówno na korzystne, jak i szkodliwe skutki, ale trudno jest określić równowagę między nimi.</i> - <i>tylko w ramach badań klinicznych: nie ma wystarczających dowodów, aby określić, czy interwencja jest korzystna, czy szkodliwa. W przypadku wydania zalecenia "tylko w badaniach" panel zaleca, aby interwencja była rozważana</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>tylko w randomizowanych badaniach klinicznych z odpowiednią zgodą etyczną. W każdym innym przypadku interwencja nie jest zalecana.</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaleceni na podstawie konsensusu: może być wydane za lub przeciw interwencji. Ten rodzaj rekomendacji jest stosowany, gdy nie ma wystarczających dowodów, aby wydać rekomendację opartą na dowodach, ale panel nadal uważa, że wydanie rekomendacji jest ważne. <p>poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wysoka: bardzo wysoka pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do efektu szacowanego. - umiarkowana: umiarkowana pewność oszacowanego efektu. Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do tego, ale istnieje możliwość, że znacznie się różni. - niska: ograniczone zaufanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt może znacząco różnić się od efektu szacowanego. - bardzo niska: bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu. Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od tego oszacowanego.

Zgodnie z informacjami zawartymi w powyższych wytycznych praktyki klinicznej, w leczeniu pacjentów z populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego, terapia złożona nirmatrelwir + rytonawir jest wskazywana jako opcja pierwszego wyboru. W dalszej kolejności zaleca się stosowanie remdesiwiru lub molnupirawiru. Analiza odnalezionych dokumentów wskazuje, że obecnie mniejsze znaczenie ma zastosowanie przeciwciał monoklonalnych – terapii złożonej kasiriwimabem/imdewimabem, sotrowimabu lub bebtelowimabu.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.Urz.MZ.2023.49), obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne technologie medyczne.

Leki dla pacjentów z COVID-19 (m.in.: nirmatrelwir i rytonawir, remdesiwir, molnupirawir, kasiriwimab i imdewimab) były finansowane w innym trybie, niż lista refundacyjna MZ.

Leczenie finansowane w placówkach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ)

„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”. Rząd Polski zakupił w ramach tej umowy ramowej 80 000 fiolek leku Veklury 100 mg.” MZ dodatkowo podpisał również umowę bezpośrednio z producentem leków na dostawy kilku transzy leku: „październik 2020 r. – 20 tys. fiolek, listopad i grudzień 2020 r. po 15 tys. fiolek i styczeń – marzec 2021 r. po 10 tys. fiolek. (...) 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).”

„(...) Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia zarówno placówki Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), jak i inne podmioty lecznicze, prowadzące leczenie pacjentów z COVID-19, należących do grupy ciężkiego przebiegu (zgodnie z kryteriami włączenia), miały możliwość pozyskania produktu leczniczego Lagevrio, molnupirawir, 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)”

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.”

„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 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. Rozpoznania te wprowadzono dla grup JGP:

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

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 5. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Najlepsze leczenie standardowe (SoC, ang. <i>standard of care</i>), składająca się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • budesonid w formie wziewnej; • leki przeciwgorączkowe; • leki przeciwkaszlowe; • leki przeciwbólowe; • witamina D3; 	<p>„Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w przypadku pacjentów w pierwszym stadium choroby (tj. chorych skąpoobjawowych z SpO2 \geq94%, a więc nie wymagających tlenoterapii i hospitalizacji) jako leczenie wspomagające do leczenia przeciw-wirusowego można zastosować: budesonid 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).</p> <p>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. <i>standard of care</i>) \pm placebo (PBO) w celu utrzymania zaślepienia interwencji w badaniach z randomizacją.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> - dorośli (w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzonym zakażeniem COVID-19 którzy nie wymagają tlenoterapii z powodu CO-VID-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) - dorośli z potwierdzonym zakażeniem COVID-19, u których nie stwierdza się zwiększonego ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 	Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy powinny być określone w sposób umożliwiający wyłonienie badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem populacji odpowiadającej populacji aktualnie chorującej na COVID-19 w Polsce, zarówno w zakresie statusu zaszczepienia jak i wariantu wywołującego infekcję
Interwencja	- nirmatrelwir + rytonawir (NIR+RIT), stosowany zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> - nirmatrelwir + rytonawir stosowane w dawkowaniu innym niż dopuszczone zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego; - 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) 	Wybór prawidłowy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	- najlepsze leczenie standardowe (SoC) ± placebo (PBO)	inne leki przeciwwirusowe (niezarejestrowane lub nierefundowane w Polsce)	Wybór prawidłowy
Punkty końcowe	<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 wirerii SARS-CoV-2, nawrót objawów COVID-19, hospitalizacje z powodu nawrotu, zgony z powodu nawrotu), czas do nawrotu - jakość życia - bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> - ocena farmakokinetyki lub/i farmakodynamiki - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa) 	Wybór prawidłowy. Wskazane PK pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej.
Typ badań	<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 tyko 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 nierecenzowany preprint) - raporty prezentujące analizy doniesień z baz zdarzeń zgłaszanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, po wprowadzeniu leku do obrotu (pharmacovigilance) - 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 	Wybór prawidłowy
Inne kryteria	brak	brak	brak

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in.: Cochrane Library: The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Embase, MEDLINE przez Pubmed. Jako datę wyszukiwania podano 10 lutego 2023 r.

W opinii analityków Agencji strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH oraz Emtree. W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenie słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby, ostateczna selekcja była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej). Stopień zgodności między analitykami w trakcie wyboru pełnych tekstów wyniósł 100%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline przez PubMed, Embase przez Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej oraz wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 4 czerwca 2023 r.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego analitycy Agencji odnaleźli jedno dodatkowe badanie RWE Aggarwal 2023, które spełnia kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy -zostało ono opisane w rozdziale 4.2.2 niniejszej AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, w którym przeprowadzono porównanie NIR+RIT z PBO (EPIC-HR). W przeglądzie uwzględniono również wyniki 19 badań obserwacyjnych:

- 13 badań obserwacyjnych z właściwą grupą kontrolną (14 publikacji): *Arbel 2022, Dryden-Peterson 2023, Ganatra 2022, Gentry 2023, Hashash 2022, Liu 2023, Najjar-Debbiny 2022, Park 2022, Shah 2022* (publikacje *Shah 2022 i Shah 2023*), *Wai 2023, Wong 2022, Wong 2023, Yip 2022*;
- 6 badań obserwacyjnych bez właściwej grupy kontrolnej / pojedynczych kohort (6 publikacji): *Bruno 2022, Gentile 2022, Malden 2022, Ranganath 2022, Razonable 2022, Tiseo 2022*.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy przedstawiono również wyniki 4 przeglądów systematycznych z metaanalizą, których celem była ocena skuteczności terapii NIR+RIT przeciwko COVID-19 w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego (SoC) i placebo: *Amani 2022, Cheema 2023, Reis 2022 i Zheng 2023* oraz 4 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: *Akinosoglou 2022, Chourasia 2023, Focosi 2023 i Lai 2022*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 7. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - RCT

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EPIC-HR <i>Hammond 2022</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Pfizer</i>	Badanie kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą kontrolną placebo; Liczba ośrodków: 343 w 21 krajach (w tym 7 w Polsce); Badanie dwuramienne; typ hipotezy: superiority; okres obserwacji: 28 dni dla oceny skuteczności i 34 dla oceny bezpieczeństwa; - Interwencja: NIR+RIT nirmatrelwir w dawce 300 mg/dzień + rytonawir w dawce 100 mg/dzień, podawane co 12 godzin przez 5 dni (łącznie 10 dawek), modyfikacja dawki nie była dozwolona. - Komparator: PBO, podawane co 12 godzin przez 5 dni (łącznie 10 dawek).	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> - Wiek \geq 18 lat (lub minimalny wiek dorosłości przyjęty w danym kraju, jeśli > 18 lat) w czasie wizyty skryningowej; - Kobiety z potencjałem rozrodczym mogły uczestniczyć w próbie – wymagano, aby płodni uczestnicy stosowali wysoko skuteczną metodę antykoncepcji; - Potwierdzenie zakażenia SARS-CoV-2 za pomocą RT-PCR w dowolnej próbce, zebranej w okresie 5 dni przed randomizacją; - Wystąpienie objawów związanych z COVID-19 w okresie 5 dni przed randomizacją i co najmniej jednego specyficznego objawu COVID-19 w dniu randomizacji;	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, populacja mITT, brak mAb, rozpoczęcie leczenia w okresie \leq 3 dni po wystąpieniu objawów; <u>Wybrane drugorzędowe:</u> - Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, populacja mITT1, brak mAb, rozpoczęcie leczenia w okresie \leq 5 po wystąpieniu objawów (kluczowa analiza drugorzędowa);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 charakterystyczny lub podstawowy stan chorobowy związany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na ciężką postać COVID-19 (szczegółowo wymienione w AKL wnioskodawcy, str. 243-244) - Zdolność do podporządkowania się zaplanowanym wizytom, leczeniu, badaniom, modyfikacją trybu życia i innym procedurom badawczym - Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa NIR+RIT: 1120 Grupa PBO: 1126</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, populacja mITT2, rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów - Punkt składowe głównego punktu końcowego analizowane w poszczególnych populacjach i okresach rozpoczęcia terapii po wystąpieniu objawów; - Trwałe złagodzenie lub ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19; - Ocena wiremii (w tym nawrotu); - Bezpieczeństwo.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziałach: 5.1-5.3 oraz 15.9.1 AKL wnioskodawcy.

W celu zachowania czytelności niniejszej AWA, poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę 20 pozostałych badań, włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 8. Skrócona charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - badania z grupą kontrolną

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Punkty końcowe
Badania z grupą kontrolną			
<p>Arbel 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną; Wieloośrodkowe (baza danych, Izrael) Okres obserwacji: 35 dni Analiza: 9 stycznia – 31 marca 2022</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby objęte ubezpieczeniem zdrowotnym Clalit Health Services (CHS); - wiek ≥ 40 lat; - potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2 - rozpoznanie COVID-19 ustalone ambulatoryjnie do dnia 24.02.2022 r. - wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby (≥ 2 punkty w modelu oceny ryzyka stosowanego w CHS) - spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia NIR+RIT, oceniane z uwzględnieniem ryzyka interakcji z innymi lekami i innych przeciwwskazań - baza Clalit Health Services <p><u>Liczba pacjentów</u> NIR+RIT: 3902 brak NIR+RIT: 105352</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - hospitalizacja z powodu COVID-19</p> <p><u>Wybrane drugorzędowe:</u> - zgon z powodu COVID-19</p>
<p>Dryden-Peterson 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Harvard University Center for AIDS Research, funded program of the National Institutes of Health (P30 AI060354) i</p>	<p>Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną; Wieloośrodkowe (baza danych, USA) Okres obserwacji: 14 dni dla oceny hospitalizacji i 28 dni dla oceny zgonów Analiza: 1 stycznia – 14 sierpnia 2022</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 50 lat - zamieszkanie na terenie Massachusetts lub New Hampshire - diagnoza COVID-19 w okresie od 1 stycznia 2022 r. do 17 lipca 2022 r. (brak dodatniego wyniku testu molekularnego w ciągu ostatnich 90 dni) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - hospitalizacja lub zgon z powodu COVID-19, odpowiednio po 14 i 28 dniach</p> <p><u>Wybrane drugorzędowe:</u> - hospitalizacja z powodu COVID-19 po 14 i 28 dniach, zgon z powodu COVID-19 po 28 dniach</p>

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Punkty końcowe
the National Cancer Institute (R01 CA236546)		- baza Mass General Brigham <u>Liczba pacjentów:</u> NIR+RIT: 11797 brak NIR+RIT: 32248	
Ganatra 2022 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną Wieloośrodkowe (baza danych, USA) Okres obserwacji: 30 dni Analiza: 1 grudnia 2021 – 18 kwietnia 2022	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat - przebyte szczepienie przeciwko COVID-19 - rozpoznanie COVID-19 w okresie ≥ 1 mies. po zaszczepieniu, w okresie 01.12.2021–18.04.2022 - pacjenci niepoddani hospitalizacji - baza TriNetX <u>Liczba pacjentów:</u> NIR+RIT: 1130 brak NIR+RIT: 1130	<u>Pierwszorzędowy:</u> - wizyta na izbie przyjęć (bez względu na przyczynę), hospitalizacja (bez względu na przyczynę) lub zgon (bez względu na przyczynę) [złożony punkt końcowy] <u>Wybrane drugorzędowe:</u> - wizyta na izbie przyjęć (bez względu na przyczynę) - o hospitalizacja (bez względu na przyczynę) - o zgon (bez względu na przyczynę)
Gentry 2023 <u>Źródło finansowania:</u> brak	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną Wieloośrodkowe (baza danych, USA) Okres obserwacji: 30 dni Analiza: 1 stycznia – 8 marca 2022	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 65 lat - udokumentowane zakażenie SARS-CoV-2 w okresie 1 stycznia 2022 r. do 6 lutego 2022r. - nasilenie choroby łagodne do umiarkowanego (zdefiniowane jako brak konieczności hospitalizacji lub brak zgonu w ciągu 24h od diagnozy COVID-19) - przepisania terapii NIR+RIT lub molnupirawirem - baza Veterans Health Administration <u>Liczba pacjentów:</u> NIR+RIT: 813 brak NIR+RIT: 1370	<u>Pierwszorzędowy:</u> - hospitalizacja lub zgon w okresie 30 dni od rozpoznania COVID-19 <u>Wybrane drugorzędowe:</u> - hospitalizacja w okresie 30 dni od rozpoznania COVID-19 - o zgon w okresie 30 dni od rozpoznania COVID-19 - o konieczność poddania pacjenta intensywnej terapii w związku z zakażeniem SARS-CoV-2
Hashash 2022 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną Wieloośrodkowe (baza danych, USA) Okres obserwacji: 30 dni	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> - chorzy z zapalną chorobą jelit zidentyfikowani w ramach bazy TriNetX, którzy otrzymali NIR+RIT lub molnupirawir <u>Liczba pacjentów:</u> NIR+RIT: 531 brak NIR+RIT: 531	<u>Pierwszorzędowy:</u> - hospitalizacja w okresie pomiędzy 48 godz. a 30 dni od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego lub rozpoznania COVID-19 <u>Wybrane drugorzędowe:</u> - konieczność podjęcia intensywnej terapii (hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii) - konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji - śmiertelność
Liu 2023 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną Wieloośrodkowe (baza danych, USA) Okres obserwacji: 1 rok	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> - co najmniej dwa spotkania z organizacją zajmującą się opieką zdrowotną w okresie 1 marca 2020 r. do 1 stycznia 2022 r. - wiek ≥ 18 lat - nowa diagnoza COVID-19 - baza TriNetX <u>Liczba pacjentów:</u> NIR+RIT: 45 764 brak NIR+RIT: 45 764	- Długoterminowe objawy COVID-19 w postaci epilepsji i/lub drgawek w rocznym okresie obserwacji - Epilepsja w rocznym okresie obserwacji - Drgawki w rocznym okresie obserwacji

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Punkty końcowe
<p>Najjar-Debbiny 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną</p> <p>Wieloośrodkowe (baza danych, Izrael)</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni</p> <p>Analiza: 1 stycznia – 28 luty 2022</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat - pierwszy dodatni wynik testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 (PCR lub antygenowy), uzyskany w okresie 01.01.2022–28.02.2022 - spełnione kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Paxlovid (NIR+RIT), <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>NIR+RIT: 4 737 brak NIR+RIT: 175 614</p>	<p>COVID-19 o ciężkim przebiegu lub zgon związany z COVID-19 (złożony punkt końcowy);</p> <p>ciężkość przebiegu COVID-19 definiowano zgodnie z zaleceniami Ministerstwa Zdrowia Izraela, spójnymi z definicjami WHO;</p> <p>za pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 uznawano chorych z saturacją $<$ 94%, PaO₂/FiO₂ $<$ 300 mmHg i częstotliwością oddychania $>$ 30 oddechów na minutę</p>
<p>Park 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną</p> <p>Jednoośrodkowe (Korea)</p> <p>Okres obserwacji: b.d.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie kryteriów do włączenia terapii NIR+RIT - od 14 do 21 stycznia 2022: wiek \geq 65 lat i potwierdzone niedobory odporności - od 22 stycznia do 6 lutego 2022: wiek \geq 60 lat, pozostałe kryteria te same - od 7 lutego 2022: wiek \geq 50 lat i choroby współtowarzyszące (cukrzyca, zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym nadciśnienie), przewlekła choroba nerek, przewlekła choroba płuc, w tym astma, aktywny nowotwór, nadwaga (BMI \geq 25 kg/m²), niedobory odporności, niedokrwistość sierpowato-krwinkowa lub zaburzenia neurorozwojowe - rozpoczęcie terapii NIR+RIT w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów - brak konieczności tlenoterapii - baza Kangnam Sacred Heart Hospital, <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>NIR+RIT: 111 brak NIR+RIT: 303</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hospitalizacja <p><u>Wybrane drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas trwania objawów COVID-19 - działania niepożądane NIR+RIT (w publikacji określone terminem „side effects”)
<p>Shah 2022/2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną</p> <p>Wieloośrodkowe (baza danych, USA)</p> <p>Okres obserwacji: 30 dni</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie COVID-19 lub pozytywny wynik testu CARS-CoV-2 (test antygenowy lub NAAT) w okresie od 1 kwietnia do 31 sierpnia 2022 r. - opieka pozaszpitalna (wizyta telemedyczna lub stacjonarna, oddział ratunkowy bądź pomocy doraźnej lub inne) związana z diagnozą COVID-19 - co najmniej 1 poprzednie osobiste spotkanie w ramach bazy COSMOS w ciągu 3 ostatnich lat poprzedzających diagnozę COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> - całonocna hospitalizacja z powodu COVID-19 w ciągu 30 dni od daty rozpoznania choroby - hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny - hospitalizacja związana z ostrą chorobą układu oddechowego

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 50 lat lub ≥ 18 lat z chorobami współistniejącymi, zgodnie z ICD-10 lub dokumentacją medyczną, które kwalifikują do wdrożenia terapii NIR+RIT - otrzymanie NIR+RIT w ciągu 5 dni od rozpoznania COVID-19 <p><u>Liczba pacjentów:</u> NIR+RIT: 198 927 brak NIR+RIT: 500 921</p>	
<p>Wai 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The Tung's Foundation</p>	<p>Obserwacyjne retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną</p> <p>Wieloośrodkowe (baza danych, Hong Kong)</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni</p> <p>Analiza: 22 luty – 15 kwietnia 2022</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wizyta w klinice w okresie od 22 lutego do 31 marca 2022 r. - diagnoza COVID-19 na podstawie testu NAAT lub szybkiego testu antygenowego - łagodna do umiarkowanej postać choroby - wiek ≥ 60 lat lub młodsi z co najmniej 1 chorobą przewlekłą - baza administracyjna Hong Kongu <p><u>Liczba pacjentów:</u> NIR+RIT: 14 120 brak NIR+RIT: 23 430</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zgon, bez względu na przyczynę <p><u>Wybrane drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieplanowane ponowne przyjęcie do szpitala
<p>Wong 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Obserwacyjne retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną</p> <p>Wieloośrodkowe (baza danych, Hong Kong)</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni</p> <p>Analiza: 26 luty – 26 czerwca 2022</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat - potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2 w Hong Kongu podczas fali związanej z wariantem omikron - brak hospitalizacji - kryteria do terapii NIR+RIT lub molnupirawirem Hong Kong Hospital - baza Hong Kong Hospital Authority <p><u>Liczba pacjentów:</u> NIR+RIT: 5 542 brak NIR+RIT: 54 672</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Zgon z jakiegokolwiek powodu - Hospitalizacja z powodu COVID-19 - Złożony punkt końcowy (zgonu podczas hospitalizacji lub konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii bądź zastosowania mechanicznej wentylacji) oraz wspomniane punkty analizowane oddzielnie
<p>Wong 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Obserwacyjne retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną</p> <p>Wieloośrodkowe (baza danych, Hong Kong)</p> <p>Okres obserwacji: 30 dni</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnoza COVID-19 - uczęszczanie do publicznych szpitali lub klinik w Hong Kongu w okresie od 1 stycznia 2022 r. do 31 marca 2022 r. - baza Hong Kongu <p><u>Liczba pacjentów:</u> NIR+RIT: 4 408 brak NIR+RIT: 165 592</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie aktywności ALT i/lub AST, co zdefiniowano jako aktywność ALT i/lub AST $\geq 2 \times$ GGN <p><u>Wybrane drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakiegokolwiek nieprawidłowości dotyczące enzymów wątrobowych, ostre uszkodzenie wątroby oraz polekowe uszkodzenie wątroby kategorii 1-4
<p>Yip 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Obserwacyjne retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną</p> <p>Wieloośrodkowe (baza danych, Hong Kong)</p> <p>Okres obserwacji: 30 dni</p> <p>Analiza: 16 luty – 31 marca 2022</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z COVID-19 zgłaszający się do ośrodka biorącego udział w badaniu w okresie pomiędzy 16 lutego 2022 r. a 31 marcem 2022 roku 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hospitalizacja >1 dnia bez względu na przyczynę, <p><u>Wybrane drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - złożony punkt końcowy obejmujący umieszczenie na oddziale intensywnej terapii, konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji lub zgon


Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Punkty końcowe
		- zastosowanie terapii molnupirawirem lub NIR+RIT w ciągu 5 dni od początku objawów COVID-19, u starszych pacjentów i chorych z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiej choroby oraz niepełnym szczepieniem przeciw COVID-19, odpowiednio w czasie od 12 marca 2022 roku oraz 16 marca 2022 roku (daty dostępności obu leków) baza Hong Kong Hospital Authority <u>Liczba pacjentów:</u> NIR+RIT: 4 921 brak NIR+RIT: 4 758	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6.1-6.3 oraz 15.9.2 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (badania jednoramienne lub z jedną prawidłową grupą) zostały opisane w rozdziale 7.1-7.3 oraz 15.9.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Ograniczenia badania RCT (EPIC-HR):

- „W publikacji *Hammond 2022*, opisującej badanie EPIC-HR nie przedstawiono informacji na temat oceny jakości życia pacjentów; nie odnaleziono także żadnych doniesień konferencyjnych prezentujących dane z tego zakresu.
- Część danych z badania EPIC-HR zostało opisanych tylko w doniesieniach konferencyjnych oraz prezentacji i plakacie do nich – 
- Autorzy ocenę ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu w badaniu EPIC-HR przeprowadzili w różnie definiowanych populacjach (mITT, mITT1, mITT2) wyróżnionych ze względu na czas rozpoczęcia leczenia od wystąpienia objawów (≤ 3 dni lub ≤ 5 dni) oraz przyjmowanie w momencie randomizacji lub spodziewanie się przyjmowania terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych w leczeniu COVID-19 (6,2% populacji), niemniej te analizy zostały zaplanowane w protokole badania i określone jako ocena głównego punktu końcowego, drugorzędowego kluczowego punktu końcowego i drugorzędowego punktu końcowego, a ocenę statystyczną przeprowadzano sekwencyjnie. Ponadto największa populacja poddana ocenie (mITT2), odpowiadająca 99% populacji włączonej do badania, jest najbardziej reprezentatywna, gdyż jest zgodna z populacją rejestracyjną;
- Do badania EPIC-HR nie włączano chorych z wywiadem w kierunku wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2 lub szczepienia przeciw SARS-CoV-2, niemniej ostatecznie wyjściowo seropozytywność stwierdzono u 1068/2085 (51,2%) chorych (obecność przeciwciał przeciw białku S wirusa [obecnych po przechorowaniu lub szczepieniu] lub N [obecność po przechorowaniu]). Co ważne odnotowane wyniki wskazywały na spójną i zmienną, o około 88% redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie 28 dni dla porównania NIR+RIT vs PBO, zarówno u osób serododatnich (RR = 0,12 [95% CI: 0,02; 0,97]), jak i seroujemnych (RR = 0,13 [95% CI: 0,06; 0,27]);
- Z udziału w próbie EPIC-HR wykluczano pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 lub u których przewidywano ją w okresie 48 godzin po randomizacji, co pozwoliło ocenić wpływ leczenia na ryzyko progresji choroby i hospitalizacji z powodu COVID-19, wskazanie rejestracyjne dotyczy pacjentów niewymagających tlenoterapii, co umożliwia kontynuację leczenia lub nawet jego rozpoczęcie także u chorych hospitalizowanych (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”).

Należy ponadto zaznaczyć, że składany wniosek dotyczy refundacji aptecznej, zatem rozpoczęcie leczenia następuje u chorych niehospitalizowanych, podobnie jak w badaniu EPIC-HR.

Ograniczenia badań obserwacyjnych:

- W retrospektywnych badaniach obserwacyjnych prowadzonych na podstawie danych z rejestrów lub szpitalnych kart pacjenta ograniczeniem może być niepełna dokumentacja, brakujące dane czy raportowanie różnych parametrów klinicznych. Ograniczenia takich badań mogą stanowić również błędne lub niepełne rozpoznania i niezmierzone czynniki zakłócające, takie jak przestrzeganie zaleceń lekarskich czy ukończenie schematów leczenia – w części (8/13; 62%) badań obserwacyjnych z grupą kontrolną była ona dopasowana do grupy NIR+RIT, co zapewniło, że czynniki różnicujące analizowane grupy były w pewnym stopniu kontrolowane – do tego celu wykorzystano w większości prób metodę *propensity score matching* lub *inverse probability-weighted models*.
- Włączone badania obserwacyjne w większości mogły obejmować wyniki leczenia pacjentów, którzy nie stosowali się w pełni do zaleceń prowadzenia terapii, a nawet nie rozpoczynali zalecanej terapii ocenianym lekiem – sytuacja taka może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistej skuteczności ocenianego leku, jest to zatem ograniczenie działające w kierunku konserwatywnym.
- W opisie żadnego z badań obserwacyjnych nie podano informacji o standardowym leczeniu otrzymywanym przez pacjentów poza terapią NIR+RIT.
- Ograniczeniem części badań obserwacyjnych z grupą kontrolną była mała liczebność populacji niektórych z nich w porównaniu z dużymi badaniami, liczącymi nawet od kilka po kilkaset tysięcy pacjentów w grupie NIR+RIT: w próbach *Gentry 2023*, *Hashash 2022* i *Park 2022* uwzględniono mniej niż 1000 chorych leczonych analizowaną terapią – niemniej jednak, najważniejsze wyniki były obecne w dużych badaniach, a przeprowadzone metaanalizy danych pozwalały uwzględnić również efekt mniejszych prób w ogólnej ocenie skuteczności praktycznej NIR+RIT.
- Interpretacja wyników uzyskanych w pojedynczych kohortach pacjentów leczonych NIR+RIT, bez właściwej grupy kontrolnej otrzymujących leczenie standardowe, jest utrudniona – interpretując podawane wskaźniki należy mieć na uwadze wpływ, jaki na wyniki może mogą wywierać lokalne warunki leczenia (kraj, region, rodzaj ośrodka), demograficzno-kliniczna charakterystyka pacjentów oraz metoda oceny i definicja punktów końcowych.
- Metodyka większości uwzględnionych badań bez grupy kontrolnej lub bez właściwej grupy kontrolnej, w których szacowano częstości nawrotów, nie dawała możliwości odróżnienia rzeczywistych nawrotów COVID-19 od przypadków nieskuteczności leczenia zakażenia pierwotnego. Najbardziej wiarygodne wydają się w tym zakresie wyniki badania *Ranganath 2022*, w którym ocenę nawrotów przeprowadzono u pacjentów, u których uprzednio doszło do poprawy w zakresie większości lub wszystkich objawów w trakcie leczenia NIR+RIT, przy braku alternatywnego wyjaśnienia nawrotu objawów; nawrót nie mógł zostać stwierdzony, w przypadku nieukończenia przez pacjenta 5-dniowej terapii NIR+RIT ani w przypadku długotrwałego utrzymywania się objawów, wskazujących na zjawisko „long COVID”. Niemniej, niezależnie od przyjmowanej metodyki i definicji, obserwowana częstość nawrotów po leczeniu NIR+RIT była niewielka, a odsetek hospitalizacji po ukończonym leczeniu nie przekraczał 1%.
- W każdym z 3 badań obserwacyjnych bez właściwej grupy kontrolnej, w których oceniono bezpieczeństwo terapii lekiem Paxlovid w rzeczywistej praktyce klinicznej, przyjęto odmienną metodykę oceny, okres obserwacji i definicję raportowanych zdarzeń – z czego prawdopodobnie wynika znaczna różnica pomiędzy oszacowanym w 2 badaniach odsetkiem chorych, u których obserwowano co najmniej 1 niepożądaną reakcję lub zdarzenie (16,20% i 49,2%). Niemniej uzyskane wyniki są spójne co do profilu obserwowanych zdarzeń/reakcji – które najczęściej stano-wiły zaburzenia smaku i dolegliwości żołądkowo-jelitowe.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie EPIC-HR było prowadzone w okresie, w którym wariantem dominującym był wariant Delta (16 lipca 2021 – 9 grudnia 2021 r.), który charakteryzował się wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby w porównaniu do aktualnie dominujących wariantów (Omicron). Dodatkowo populację badania stanowili wyłącznie niezaszczepieni chorzy. W związku z tym, populacja w badaniu EPIC-HR nie odpowiada populacji polskiej, obecnie chorującej na COVID-19, tym samym dostępne dowody naukowe nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności nirmatrelwiru/rytonawiru w aktualnej sytuacji epidemicznej, m.in. ze względu zmieniającą się ciężkość przebiegu COVID-19 w zależności od wariantu wirusa wywołującego infekcję, odporność populacyjną.
- brak informacji w badaniu EPIC-HR o dokładnych proporcjach leków stosowanych w leczeniu standardowym,

- brak informacji w badaniu EPIC-HR na temat chorób współistniejących pacjentów włączonych do badania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym.

Jakość badania randomizowanego została sprawdzona za pomocą oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (bias) za pomocą narzędzia Risk of Bias (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (rozdz. 5.1 oraz 15.3 AKL wnioskodawcy) oraz za pomocą skali Jadad (rozdz. 5.1 AKL wnioskodawcy). Badania z grupą kontrolną bez randomizacji oceniano za pomocą kwestionariusza NOS (rozdz. 6.1 oraz 15.9.2 AKL wnioskodawcy), a badania jednoramienne/pojedyncze kohorty – w skali NICE (rozdz. 7.1 oraz 15.9.3 AKL wnioskodawcy). Włączone do AKL wnioskodawcy opracowania wtórne oceniono za pomocą AMSTAR 2 (rozdz. 3 oraz 15.2 AKL wnioskodawcy).

Zastosowanie metody oceny jakości badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA (wytycznymi AOTMiT). Podane poniżej oceny zostały zweryfikowane przez analityka Agencji.

Badanie EPIC-HR charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich analizowanych obszarach.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu EPIC-HR przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration dla wybranych PK

Punkt końcowy	Procedura randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktów końcowych	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni (populacja mITT)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena obecnego/trwającego nawrotu wirerii	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Odnaleziono jedno badanie z randomizacją EPIC-HR, które spełniło kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, była to jednak wiarygodna próba kliniczna o wystarczającym okresie obserwacji (do 34 dni od pojawienia się objawów COVID-19), odpowiednio reprezentatywna i liczna – badanie przeprowadzone zostało w ponad 340 ośrodkach z całego świata na próbie blisko 2250 pacjentów; próba była podwójnie zaślepiena i uzyskała wysoką ocenę jakości metodologicznej zarówno w analizie za pomocą skali Jadad, jak i przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration”;
- W odniesieniu do badań obserwacyjnych, w których dokonano oceny skuteczności lub bezpieczeństwa terapii NIR+RIT przeprowadzonej w rzeczywistej praktyce klinicznej, dopuszczono włączenie do przeglądu systematycznego publikacji, w których nie określono w sposób precyzyjny ocenianej interwencji – w odniesieniu do dawkowania leków, momentu rozpoczęcia leczenia oraz czasu trwania terapii. Z uwagi na charakter tych badań (ocena leczenia stosowanego w rutynowej praktyce) za uzasadnione uznano założenie, że – bez względu na stopień szczegółowości opisów zawartych w publikacjach – terapie lekiem Paxlovid prowadzono zgodnie z zaleceniami producenta i rejestracją leku.
- W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego nie precyzowano współwystępujących czynników ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19, które mogły być nieco odmiennie definiowane w poszczególnych badaniach, zgodnie z lokalnymi wytycznymi, należy jednak 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie Wnioskodawcy brak badań przedstawiających skuteczność wnioskowanej technologii medycznej względem aktualnie dominujących szczepów wirusa wywołującego COVID-19. Aktualnie wśród szczepów COVID-19 dominują linie potomne wariantu Omicron XBB (URPL 2023, EMA 2023);
- Włączone do analizy badanie EPIC-HR zostało przeprowadzone w okresie, w którym wariantem dominującym był wariant Delta charakteryzujący się wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby w porównaniu do aktualnie dominujących wariantów. Tym samym ekstrapolacja danych dla skuteczności Paxlovidu pochodzących z badań przeprowadzonych w okresie dominacji wcześniejszych wariantów wirusa (pre-Omicron) obciążona jest wysoką niepewnością. W kontekście aktualnego zagrożenia związanego z SARS-CoV-2 spodziewane korzyści ze stosowania leku mogą być znacznie mniejsze

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przedstawione poniżej wyniki badania EPIC-HR są obciążone niepewnością względem obecnej populacji chorych na COVID-19 ze względu na przeprowadzenie owego badania w okresie, w którym dominującym wariantem był wariant Delta, charakteryzujący się wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby w porównaniu do aktualnie dominujących wariantów, a także populację stanowili chorzy niezaszczepieni.

Badanie randomizowane EPIC-HR

Wyniki badania EPIC-HR oceniające skuteczność kliniczną, przedstawiono dla 4 populacji:

- FAS (Full Analysis Set) – składająca się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, bez względu na to czy otrzymali przypisany lek (N = 2246; NIR+RIT n=1120 vs PBO n=1126);
- mITT – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, **a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 3 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciała monoklonalne** (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowane w leczeniu COVID-19 (N=1379 [61,4%]; NIR+RIT n=697 vs PBO n=682) – główny punkt końcowy;
- mITT1 – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, **a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów [zgodnie z kryteriami włączenia] i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciała monoklonalne** stosowane w leczeniu COVID-19 (N=2085 [92,8%]; NIR+RIT n=1039 vs PBO n=1046) – drugorzędowy kluczowy punkt końcowy;
- mITT2 – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, **a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów** (N=2224 [99,0%]; NIR+RIT n=1109 vs PBO n=1115) – drugorzędowy punkt końcowy (odpowiada populacji rejestracyjnej).

Populacja mITT1 jest najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące PK „Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni” dla populacji: mITT, mITT1 i mITT2.

Tabela 10. Wyniki dla PK hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR (Hammond 2022)

Punkt końcowy	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	n/N (%)		RR (95% CI)	RD [SE] (95% CI)
		NIR+RIT	PBO		
mITT - Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 3 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (NIR+RIT N=697 vs PBO N=682)					
Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni	27,45 vs 27,25	5/697 (0,72%)	44/682 (6,45%)	0,10 (0,04; 0,27) p < 0,0001;	-5,81 [1,01] (-7,78; -3,84) p < 0,001 NNT = 18 (14; 27)
Hospitalizacja z powodu COVID-19		5/697 (0,72%)	44/682 (6,45%)	0,10 (0,04; 0,27) p < 0,0001;	-5,73 (-7,68; -3,79) p < 0,0001 NNT = 18 (14; 27)
Zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni		0/697 (0%)	9/682 (1,32%)	0,05 (0,00; 0,87) p = 0,0402;	-1,32 (-2,22; -0,42) p = 0,0041 NNT = 76 (46; 239)
mITT1 - Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (NIR+RIT N=1039 vs PBO N=1046)					
Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni	27,20 vs 27,05	8/1039 (0,770%)	66/1046 (6,310%)	0,12 (0,06; 0,24) p < 0,0001	-5,619 [0,81] (-7,207; -4,031) p < 0,001 NNT = 19 (15; 26)
Hospitalizacja z powodu COVID-19		8/1039 (0,770%)	65/1046 (6,21%)	0,12 (0,06; 0,25) p < 0,0001	-5,44 (-7,00; -3,89) p < 0,0001 NNT = 19 (15; 26)
Zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni		0/1039 (0%)	12/1046 (1,15%)	0,04 (0,00; 0,67) p = 0,0255	-1,15 (-1,82; -0,48) p = 0,0008 NNT = 88 (55; 211)
mITT2 - Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów (NIR+RIT N=1109 vs PBO N=1115)					
Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni	27,216 vs 27,083	9/1109 (0,812%)	68/1115 (6,099%)	0,13 (0,07; 0,27) p < 0,0001	-5,363 [0,776] (-6,884; -3,842) p < 0,0001 NNT = 19 (15; 27)
Hospitalizacja z powodu COVID-19		9/1109 (0,812%)	67/1115 (6,009%)	0,14 (0,07; 0,27) p < 0,0001	-0,05 (-0,07; -0,04) p < 0,0001 NNT = 20 (15; 27)
Zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni		0/1109 (0%)	12/1115 (1,076%)	0,04 (0,00; 0,68) p = 0,0258;	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0008 NNT = 93 (59; 225)

W ramach analizy powyższych punktów końcowych w populacji mITT1 w grupie NIR+RIT u 8 chorych (0,77%) wystąpiła hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, natomiast w grupie placebo u 66 pacjentów (6,31%), bezwzględna redukcja ryzyka wynosi: RD = 5,62% (95% CI: 4,03; 7,21), p < 0,001, a względna redukcja ryzyka wynosi: 87,8% (RR = 0,12 [95% CI: 0,06; 0,24], p < 0,0001, NNT = 19 [95% CI: 15; 26]). W grupie placebo odnotowano 12 zgonów (1,15%) i żadnego w NIR+RIT: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,67), p = 0,0255, NNT = 88 (95% CI: 55; 211). Wszystkie wykazane różnice w populacji mITT są istotne statystycznie.

W ramach analizy pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji mITT w grupie NIR+RIT u 5 chorych (0,72%) wystąpiła hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, natomiast w grupie placebo u 44 pacjentów (6,45%), bezwzględna redukcja ryzyka wynosi: RD = 5,81% (95% CI: 3,84; 7,78), p < 0,001, a względna redukcja ryzyka wynosi: 88,9% (RR = 0,10 [95% CI: 0,04; 0,27], NNT = 18 [95% CI: 14; 27]). W grupie placebo odnotowano 9 zgonów (1,32%) i żadnego w NIR+RIT: RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,87); p = 0,0402; NNT = 76 (95% CI: 46; 239). Wszystkie wykazane różnice w populacji mITT są istotne statystycznie.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla populacji mITT1 w podgrupach, wyróżnionych ze względu na m.in.: płeć, wiek, liczbę chorób towarzyszących, wartość BMI. Wielkość i kierunek efektu był zgodny z obserwowanym w populacji ogólnej badania. W większości przypadków wyniki były istotne statystycznie. (szczegółowe wyniki przedstawiono w Rozdz. 5.4.1.1 AKL wnioskodawcy)

Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące PK „Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19” dla populacji, mITT1. Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hammond 2022_abst1. Trwałe złagodzenie objawów zdefiniowano jako uznanie za łagodne lub nieobecne wszystkich objawów wyjściowo ocenionych jako umiarkowane lub ciężkie oraz uznanie za nieobecne wszystkich objawów wyjściowo ocenionych jako łagodne lub nieobecne. Ustąpienie objawów zdefiniowano jako uznanie wszystkich docelowych objawów za nieobecne.

Tabela 11. Wyniki dla PK trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19 w okresie 28 dni; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR (Hammond 2022_abst1)

Punkt końcowy	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	NIR+RIT		PBO		HR (95% CI), p
		n/N (%)	mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (95% CI) [dni]	n/N (%)	mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (95% CI) [dni]	
mITT1 - Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (NIR+RIT N=1039 vs PBO N=1046)						
Trwałe złagodzenie objawów docelowych dla COVID-19	27,20 vs 27,05	758/1026 [^] (73,9%)	13,0 (12,0; 13,0)	684/1037 [^] (66,0%)	15,0 (14,0; 16,0)	1,3 (1,1; 1,4) p < 0,0001
Trwałe ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19		671/1026 [^] (65,4%)	16,0 (15,0; 17,0)	609/1037 [^] (58,7%)	19,0 (17,0; 20,0)	1,2 (1,1; 1,4) p = 0,0008

[^] chorzy uwzględnieni w analizie

W ramach analizy powyższych punktów końcowych w populacji mITT1 wykazano, iż mediana czasu do osiągnięcia przez pacjentów trwałego złagodzenia objawów docelowych COVID-19 była IS mniejsza dla grupy NIR+RIT w porównaniu do grupy placebo, 13 vs 15 dni, HR = 1,3 (95% CI: 1,1; 1,4), p < 0,0001. Podobne wyniki uzyskano dla trwałego ustąpienia objawów docelowych COVID-19 – mediana czasu była IS mniejsza dla grupy NIR+RIT w porównaniu do grupy placebo, 16 vs 19 dni, HR = 1,1 (95% CI: 1,1; 1,4), p = 0,0008.

„Mediana średniego czasu do trwałego złagodzenia/ustąpienia objawów wyniosła odpowiednio [NIR+RIT vs. PBO]: dla kaszlu 8 vs 10/13 vs 15 dni, dla duszności i trudności w oddychaniu 6 vs 9/8 vs 12 dni, dla bólu mięśni lub ciała 6 vs 7/9 vs 12 dni, dla zatkanego nosa lub kataru 6 vs 7/9 vs 10 dni, dla bólu głowy 5 vs 7/8 vs 10 dni, dla nudności 5 vs 6/7 vs 7 dni, dla zapalenia gardła 5 vs 6/7 vs 9 dni, dla uczucia ciepła lub gorączki 3 vs 5/5 vs 7 dni, dla biegunki 5 vs 4/6 vs 6 dni, dla dreszczy lub drzeń 3 vs 4/5 vs 7 dni, a dla wymiotów 3 vs 3/3 vs 3 dni.”

Wizyty medyczne z powodu COVID-19 ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące PK „wizyty medyczne z powodu COVID-19 ogółem” dla populacji, mITT1. Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hammond 2022_abst2.

Tabela 12. Wyniki dla PK wizyty medyczne z powodu COVID-19 ogółem; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR (Hammond 2022_abst2)

Punkt końcowy	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	NIR+RIT		PBO		RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
		n/N (%)	średnia (SD) /mediana (zakres) liczby wizyt	n/N (%)	średnia (SD) /mediana (zakres) liczby wizyt		
mITT1 - Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (NIR+RIT N=1039 vs PBO N=1046)							
Wizyty medyczne z powodu COVID-19 (w tym hospitalizacje)	27,20 vs 27,05	21/1039 (2,0%)	0,04 (0,34) /0 (0-7,00)	85/1046 (8,1%)	0,13 (0,56) /0 (0-9,00)	0,25 (0,16; 0,40) p < 0,0001	-0,06 (-0,08; -0,04) NNT = 17 (13; 24) p < 0,0001
Wizyty na SOR		6/1039 (0,6%)	0,01 (0,11) /0 (0-2,00)	20/1046 (1,9%)	0,02 (0,21) /0 (0-5,00)	0,30 (0,12; 0,75) p = 0,0098;	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 75 (44; 260) p = 0,0059
Wizyty w gabinecie lekarskim		2/1039 (0,2%)	0,01 (0,13) /0 (0-4,00)	6/1046 (0,6%)	0,01 (0,08) /0 (0-1,00)	0,34 (0,07; 1,66) p = 0,1805	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1584
Wizyty domowe		1/1039 (0,1%)	0,01 (0,03) /0 (0-1,00)	0 (0%)	0 (0,0) /0 (0-0)	3,02 (0,12; 74,05) p = 0,4983	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4781
Pomoc doraźna		0/1039 (0%)	0 (0,0) /0 (0-0)	5/1046 (0,5%)	0,01 (0,07) /0 (0-1,0)	0,09 (0,01; 1,65) p = 0,1053	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0407
Konsultacja telefoniczna		7/1039 (0,7%)	0,02 (0,26) /0 (0-7,00)	12/1046 (1,1%)	0,02 (0,29) /0 (0-8,00)	0,59 (0,23; 1,49) p = 0,2610	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2547
Ambulatoryjny ośrodek wlewników leków (ang. <i>outpatient Infusion center</i>)		0/1039 (0%)	0 (0,0) /0 (0-0)	1/1046 (0,1%)	< 0,01 (0,03) /0 (0-1,00)	0,34 (0,01; 8,23) p = 0,5036	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4796
Inny rodzaj wizyt		1/1039 (0,1%)	< 0,01 (0,03) /0 (0-1,00)	7/1046 (0,7)	0,01 (0,10) /0 (0-2,00)	0,14 (0,02; 1,17) p = 0,0695;	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0337

Ryzyko wizyty medycznych z powodu COVID-19 (w tym hospitalizacji) było IS, o 75% mniejsze w grupie NIR+RIT w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 0,25 (95% CI: 0,16; 0,40), p < 0,0001, NNT = 17 (95% CI: 13; 24). Dla większości analizowanych rodzajów wizyt medycznych z powodu COVID-19, nieobjętych hospitalizacji, nie stwierdzono znamienych różnic między NIR+RIT, a PBO. Wyjątkiem są wizyt na SOR, dla których ryzyko było IS, o 70% niższe podczas analizowanej terapii w odniesieniu do grupy PBO, RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,75), p = 0,0098, NNT = 75 (95% CI: 44; 260).

Wiremia SARS-CoV-2

„Wykrywanie i ocena ilościowa miana wirusa SARS-CoV-2 w wymazach z nosogardzieli za pomocą RT-PCR była dodatkowym punktem końcowym, próbki pobierano w dniu 1 (baseline) oraz 3, 5, 10 i 14. Oceniano różnicę zmian w porównaniu do baseline zlogarytmowanych mian wirusa, pacjenci bez wykrywalnego miana w dniu 1 byli wykluczani z analizy.”

Dane dla tego PK były dostępne dla 1574 chorych (70% z 2246 pacjentów). Po uwzględnieniu zmian względem poziomu wyjściowego miana wirusa, statusu serologicznego i regionu geograficznego, w populacji mITT terapia NIR+RIT zmniejszała IS wiremii w 5 dniu badania średnio o 0,868 [SE: 0,105] (95% CI: -1,074; -0,6615)_{log10} kopii/ml więcej w porównaniu do PBO. Podobne wyniki uzyskano dla analiz w populacji:

- mITT1: 0,695 [SE: 0,085] (95% CI: -0,861; -0,530)_{log10} kopii/ml;
- mITT2: 0,689 [SE: 0,082] (95% CI: -0,849; -0,529)_{log10} kopii/ml.

Szczegółowe wyniki dla powyższych PK, z uwzględnieniem podziału na subpopulacje (wyjściowy poziom wiremii, status serologiczny), przedstawiono w AKL wnioskodawcy (Rozdz. 5.4.4).

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

W AKL wnioskodawcy przedstawiono, oprócz wymienionych poniżej, również wyniki dla następujących PK: konieczność leczenia na oddziale intensywnej terapii, konieczność zastosowania tlenoterapii, konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji, ponowna wizyta w klinice (ang. *clinic re-attendance*), wizyta na SOR, progresja choroby podczas hospitalizacji, rozwój ciężkiej postaci COVID-19 lub zgon z powodu COVID-19, objawy choroby, powikłania. Dla większości z nich wykazano IS różnice na korzyść grup pacjentów leczonych wnioskowaną technologią medyczną. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki metaanaliz dla poszczególnych PK, w których również wykazano IS różnice na korzyść grup pacjentów leczonych NIR+RIT. Szczegółowe wyniki dla wszystkich PK i metaanaliz przedstawiono w rozdz. 6.4 AKL wnioskodawcy.

Hospitalizacja lub zgon

Punkt końcowy „Hospitalizacja lub zgon” był oceniany w 2 badaniach z grupą kontrolną: *Gentry 2023* i *Dryden-Peterson 2023*. W pierwszej publikacji były to zdarzenia bez względu na przyczynę, natomiast w drugim z nich określono je jako związane z COVID-19. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Wyniki dla PK hospitalizacja lub zgon; NIR+RIT vs PBO; (*Gentry 2023*, *Dryden-Peterson 2023*)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT n/N (%)	Brak leczenia n/N (%)	Efekt (95% CI)
Bez względu na przyczynę					
<i>Gentry 2023</i>	≥ 65 lat	30 dni	34*/813 (4,19%)	139*/1370 (10,15%)	RR = 0,41 (0,29; 0,59), p < 0,0001* RD = -0,06 (-0,08; -0,04), NNT = 17 (95% CI: 13; 26), p < 0,0001*
Z powodu COVID-19					
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	ogółem	14 dni dla hospitalizacji i 28 dni dla zgonów	69/12541 (0,55%)	310/32010 (0,97%)	RR = 0,56 (0,42; 0,75)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach podczas terapii NIR+RIT odnotowano IS redukcję analizowanego punktu końcowego. W publikacji *Gentry 2023* ryzyko jakiegokolwiek hospitalizacji lub zgonu bez względu na przyczynę było o 59% mniejsze niż w grupie kontrolnej (RR = 0,41 [95% CI: 0,29; 0,59], NNT = 17 [95% CI: 13; 26], p < 0,0001), natomiast publikacji *Dryden-Peterson 2023* ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19 było o 44% mniejsze niż w grupie bez terapii przeciwwirusowej (RR = 0,56 [95% CI: 0,42; 0,75]).

Hospitalizacja

Punkt końcowy „hospitalizacja” był oceniany w 10 badaniach z grupą kontrolną. W 6 z nich przedstawiono dane na temat hospitalizacji bez względu na przyczynę lub nie sprecyzowano informacji o przyczynach przyjęć do szpitala (*Gentry 2023*, *Ganatra 2022*, *Hashash 2022*, *Park 2022*, *Shah 2022* i *Yip 2022*), w 5 podano dane na temat hospitalizacji z powodu COVID-19 (*Arbel 2022*, *Dryden-Peterson 2023*, *Gentry 2023*, *Shah 2022* i *Wang 2022*). W badaniu *Shah 2022* przedstawiono informacje na temat hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego, a w badaniu *Wai 2023* przedstawiono informacje na temat hospitalizacji z powodu nieplanowanych ponownych przyjęć do szpitala. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki dla PK hospitalizacja; NIR+RIT vs PBO (*Arbel 2022*, *Dryden-Peterson 2023*, *Ganatra 2022*, *Gentry 2023*, *Hashash 2022*, *Park 2022*, *Shah 2022/2023*, *Wong 2023*, *Yip 2022*)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT n/N (%)	Brak leczenia n/N (%)	Efekt (95% CI)
Bez względu na przyczynę					
<i>Gentry 2023</i>	≥ 65 lat	30 dni	32/813 (3,94%)	106/1370 (7,74%)	RR = 0,51 (0,35; 0,75), p = 0,0006* RD = -0,04 (-0,06; -0,02), NNT = 27 (18; 54), p = 0,0001*
<i>Ganatra 2022</i>	ogółem	30 dni	10/1130 (0,8%)	23/1130 (2,0%)	RD = -0,012 (-0,021; -0,002), NNT = 87 (47; 616)* OR = 0,430 (0,204; 0,907) p = 0,023 RR = 0,43 (0,21; 0,91)*

<i>Hashash 2022</i>	zapalna choroba jelit	30 dni	10 [^] /531 (1,8%)	27/531 (5,0%)	dopasowany OR = 0,35 (0,17; 0,74) RR = 0,37 (0,18; 0,76), p = 0,0065* RD = -0,03 (-0,05; -0,01), NNT = 32 (19; 100), p = 0,0043*
<i>Park 2022</i>	ogółem	bd.	0/111 (0%)	6/303 (2%)	RR = 0,21 (0,01; 3,68), p = 0,2845* RD = -0,02 (-0,04; 0,00), p = 0,0573*
<i>Shah 2022</i>	ogółem	30 dni	bd.	bd.	dopasowany HR = 0,45 (0,43; 0,48)
<i>Yip 2022</i>	ogółem	30 dni	Skumulowana 30-dniowa częstość zdarzeń: 3,6% (95% CI: 3,1%; 4,1%)	Skumulowana 30-dniowa częstość zdarzeń: 4,5 (95% CI: 4,0%; 5,0%)	dopasowany HR = 0,79 (0,65; 0,95), p = 0,011
Z powodu COVID-19					
<i>Arbel 2022</i>	≥ 65 lat	35 dni	11/2484 (0,4%) 14,7 zdarzeń na 100000 pacjentodni	766/40337 (1,9%) 58,9 zdarzeń na 100000 pacjentodni	dopasowany HR = 0,27 (0,15; 0,49)
	40-64 lat		7/1418 (0,5%) 15,2 zdarzeń na 100000 pacjentodni	327/65015 (0,5%) 15,8 zdarzeń na 100000 pacjentodni	dopasowany HR = 0,74 (0,35; 1,58)
	łącznie		18/3902 (0,5%)*	1093/105352 (1,0%)	RR = 0,44 (0,28; 0,71), p = 0,0006* RD = -0,01 (-0,01; 0,00), NNT = 174 (126; 282), p < 0,0001*
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	ogółem	14 dni	bd.	bd.	RR = 0,60 (0,44; 0,81)
<i>Gentry 2023</i>	≥ 65 lat	30 dni	27/813 (3,3%*)	91/1370 (6,6%*)	RR = 0,50 (0,33; 0,76), p = 0,0012* RD = -0,03 (-0,05; -0,02), NNH = 31 (20; 66), p = 0,0003*
<i>Shah 2022</i>	ogółem	30 dni	930/198927 (0,47%) 15,88 zdarzeń na 100000 pacjentodni	4299/500921 (0,86%)	dopasowany HR = 0,49 (0,46; 0,53) RR = 0,54 (0,51; 0,58), p < 0,0001* RD = 0,00 (0,00; 0,00), NNT = 256 (233; 285), p < 0,0001*
<i>Wong 2022</i>	ogółem	507655 pacjentodni vs 5221023 pacjentodni	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 48,5 (42,6; 54,9)	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 61,0 (58,9; 63,2)	HR = 0,76 (0,67; 0,86), p < 0,0001
Z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego					
<i>Shah 2022</i>	ogółem	30 dni	bd.	bd.	dopasowany HR = 0,48 (0,45; 0,51)
Nieplanowane ponowne przyjęcie do szpitala					
<i>Wai 2023</i>	ogółem	28 dni	bd.	bd.	OR = 0,37 (0,23; 0,60), p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10;

W większości analizowanych badań, w których oceniano jakąkolwiek hospitalizację wykazano, że w okresie maksymalnie 30 dni obserwacji ryzyko jej wystąpienia jest IS niższe podczas terapii NIR+RIT. Różnica nie była IS jedynie w badaniu *Park 2022*.

Podobnie w większości analizowanych badań, w których oceniano hospitalizację z powodu COVID-19 wykazano, że w okresie maksymalnie 35 dni obserwacji ryzyko jej wystąpienia jest IS niższe podczas terapii NIR+RIT. Różnica nie była IS jedynie dla populacji w wieku 40-64 lata w badaniu *Arbel 2022*.

Dodatkowo IS mniejsze ryzyko wystąpienia podczas terapii NIR+RIT w porównaniu do braku takiego leczenia dotyczyło też oceny: hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego (HR = 0,48 [95% CI: 0,45; 0,51]), jak i ponownej nieplanowanej hospitalizacji (OR = 0,37 [95% CI: 0,23, 0,60]).

Zgony

Dane na temat zgonów wśród pacjentów z COVID-19 odnaleziono w 7 badaniach - w 5 z nich (*Gentry 2023*, *Ganatra 2022*, *Hashash 2022*, *Shah 2022* i *Wong 2022*) przedstawiono informacje na temat zgonów bez względu na przyczynę, w dwóch (*Arbel 2022*, *Dryden-Peterson 2023*,) z powodu COVID-19, a w jednym (*Wong 2022*) dodatkowo podczas hospitalizacji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki dla PK zgony; NIR+RIT vs PBO (*Arbel 2022*, *Gentry 2023*, *Ganatra 2022*, *Dryden-Peterson 2023*, *Hashash 2022*, *Shah 2022* i *Wong 2022*)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT n/N (%)	Brak leczenia n/N (%)	Efekt (95% CI)
Bez względu na przyczynę					
<i>Gentry 2023</i>	≥ 65 lat	30 dni	3*/813 (0,37%)	43*/1370 (3,14%)	RR = 0,12 (0,04; 0,38), p = 0,0003* RD = -0,03 (-0,04; -0,02), NNT = 37 (27; 57), p < 0,0001*
<i>Ganatra 2022</i>	ogółem	30 dni	0/1130 (0,0%)	10/1130 (0,8%)	RD = -0,009 (-0,014; -0,003), NNT = 113 (69; 320)* p = 0,002 RR = 0,048 (0,003; 0,812)*
<i>Hashash 2022</i>	zapalna choroba jelit	30 dni	0/531 (0%)	10^/531 (1,8%)	RR = 0,048 (0,003; 0,811), p = 0,0353* RD = -0,02 (-0,03; -0,01), NNH = 54 (33; 149), p = 0,0023*
<i>Shah 2022</i>	ogółem	30 dni	29/198927 (0,01%)	182/500921 (0,04%)	RR = 0,40 (0,27; 0,59), p < 0,0001* RD = 0,00 (0,00; 0,00), NNT = 4597 (3421; 7007), p < 0,0001*
<i>Wong 2022</i>	ogółem	528328 pacjentodni vs 5471588 pacjentodni	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 4,2 (2,6; 6,3)	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 11,6 (10,8; 12,6)	HR = 0,34 (0,22; 0,52), p < 0,0001
Z powodu COVID-19					
<i>Arbel 2022</i>	≥ 65 lat	35 dni	2/2484 (0,1%)	158/40337 (0,4%)	HR = 0,21 (0,05; 0,82)
	40-64 lat		1/1418 (0,1%)	16/65015 (0,02%)	HR = 1,32 (0,16; 10,75)
	łącznie		3/3902 (0,1%)*	174/105352 (0,2%)*	RR = 0,47 (0,15; 1,46), p = 0,1890* RD = 0,00 (0,00; 0,00), p = 0,0555*
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	ogółem	28 dni	bd.	bd.	RR = 0,29 (0,12; 0,71)
Podczas hospitalizacji					
<i>Wong 2022</i>	ogółem	528328 pacjentodni vs 5471588 pacjentodni	11*/5542 (0,2%) Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 1,5 (0,7; 3,0)	383*/54672 (0,7%) Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 5,8 (5,2; 6,4)	HR = 0,25 (0,12; 0,50), p = 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10;

We wszystkich analizowanych badaniach, w których oceniano występowanie zgonów bez względu na przyczynę, ryzyko jego wystąpienia było IS mniejsze podczas terapii produktem Paxlovid. Dla zgonów z powodu COVID-19 wykazano występowanie IS różnic na korzyść wnioskowanej terapii dla populacji w wieku ≥ 65 lat z badania *Arbel 2022*, oraz w badaniu *Dryden-Peterson 2023*.

Konieczność leczenia na oddziale intensywnej terapii

Dane na temat powyższego PK były analizowane w 2 badaniach: *Hashash 2022* i *Wong 2022*. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki dla PK konieczność leczenia na oddziale intensywnej terapii; NIR+RIT vs PBO (*Hashash 2022* i *Wong 2022*)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
<i>Hashash 2022</i>	zapalna choroba jelit	30 dni	0/531 (0%)	10 [^] /531 (1,8%)	RR = 0,05 (0,00; 0,81), p = 0,0353* RD = -0,02 (-0,03; -0,01), NNT = 54 (33; 149), p = 0,0023*
<i>Wong 2022</i>	ogółem	526926 pacjentolat vs 5463019 pacjentolat	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentolat) (95% CI): 3,2 (1,9; 5,2)	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentolat) (95% CI): 1,9 (1,6; 2,3)	HR = 1,58 (95% CI: 0,95; 2,63), p = 0,078

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10;

W populacji ogólnej nie ma IS różnic w częstości przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii między NIR+RIT, a grupą kontrolną z badania *Wong 2022*. W badaniu *Hashash 2022* wykazano IS różnicę na korzyść NIR+RIT u pacjentów z zapalną chorobą jelit [RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,81), p = 0,0353, NNT = 54 (95% CI: 33; 149)].

Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej

W 5 badaniach (*Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Ranganath 2022*, *Razonable 2022*, *Tiseo 2022*) przedstawiono wyniki dla PK, które wystąpiły od momentu rozpoczęcia leczenia NIR+RIT lub pierwszego dodatniego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, w tym zgony i hospitalizacje oraz hospitalizacje na oddziale intensywnej terapii (związane z COVID-19 lub bez względu na przyczynę) i progresje do ciężkiego przebiegu COVID-19, a także uzyskanie ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 i czas do uzyskania ujemnego wyniku testu. W 3 badaniach (*Malden 2022*, *Ranganath 2022*, *Tiseo 2022*) podano wyniki dla PK oceniających nawrót COVID-19, definiowany poprzez zróżnicowane punkty końcowe – zdarzenia, które występowały po ukończeniu 5-dniowej terapii NIR+RIT. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki dla KP z badań jednoramiennych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy dotyczących skuteczności terapii (*Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Malden 2022*, *Ranganath 2022*, *Razonable 2022*, *Tiseo 2022*)

Punkt końcowy	<i>Bruno 2022</i> (N = 165)	<i>Gentile 2022</i> (N = 111)	<i>Malden 2022</i> (N = 5287)	<i>Ranganath 2022</i> (N = 483)	<i>Razonable 2022</i> (N = 774)	<i>Tiseo 2022</i> (N = 252)
Skuteczność leczenia pierwotnego zakażenia (ocena od dnia rozpoczęcia leczenia lub pierwszego dodatniego wyniku testu)						
Hospitalizacja lub zgon, n (%)	Dni 1-30: 9 (5,45%*)	Dni 1-14: 1 (0,9%)				
Hospitalizacja związana z COVID-19 lub zgon, n (%)	–	Dni 1-14: 1 (0,9%)	–	–	–	Dni 1-30#: 2 (0,8%)
Zgon, n (%)	Dni 1-30: 2 (1,21%)	Dni 1-14: 0	–	Dni 1-30: 0	Dni 1-30: 0	Dni 1-30#: 1 (0,4%)
Zgon związany z COVID-19, n (%)	–	Dni 1-14: 0	–	Dni 1-30: 0	Dni 1-30: 0	–
Hospitalizacja, n (%) [n/pacjentolata]	Dni 1-30: 7 (4,24%)	Dni 1-14: 1 (0,9%) [3,28]	–	Dni 1-30: 2 (0,4%)	–	–
Hospitalizacja związana z COVID-19, n (%) [n/ pacjentolata]	–	Dni 1-14: 1 (0,9%) [3,28]	–	–	–	Dni 1-30#: 1 (0,4%) [bd.]

Punkt końcowy	<i>Bruno 2022</i> (N = 165)	<i>Gentile 2022</i> (N = 111)	<i>Malden 2022</i> (N = 5287)	<i>Ranganath 2022</i> (N = 483)	<i>Razonable 2022</i> (N = 774)	<i>Tiseo 2022</i> (N = 252)
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii, n (%)	–	–	–	Dni 1-30: 2 (0,4%)	Dni 1-30: 2 (0,3%)	–
Progresja do ciężkiego przebiegu COVID-19, n (%) [95% CI]	–	–	–	–	Dni 1-30: 9 (1,2%) [0,8%; 1,5%]	–
Ujemny wynik testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, n (%)	–	–	–	–	–	Dni 1-10#: 104 (41,3%)
Czas do ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, mediana (IQR) [dni]	9 (bd.)	8 (6; 11)	–	–	–	11 (9; 16)
Nawrót COVID-19 (zdarzenia oceniane w okresie po zakończeniu leczenia)						
Hospitalizacja związana z COVID-19 lub wizyta na izbie przyjęć z powodu COVID-19, n (%)	–	–	Dni 5-15: 45 (0,9%)	–	–	–
Hospitalizacja związana z COVID-19, n (%)	–	–	Dni 5-15: 6 (0,11%) [^]	Dni 6-30: 0‡	–	–
Wizyta na izbie przyjęć z powodu COVID-19, n (%)	–	–	Dni 5-15: 39 (0,74%) [†]	–	–	–
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z powodu nawrotu COVID-19, n (%)	–	–	–	Dni 6-30: 0‡	–	–
Zgon z powodu nawrotu COVID-19, n (%)	–	–	–	Dni 6-30: 0‡	–	–
Objawy COVID-19, n (%)	–	–	–	Dni 6-30: 4 (0,8%) [‡]	–	Dni 6-30: 5 (2,1%)
Czas do nawrotu objawów COVID-19, mediana (IQR) [dni]	–	–	–	9 (7; 14,5) [‡]	–	–

* obliczono na podstawie innych danych zawartych w publikacji;

& okres obserwacji podawano w komórkach tabeli z wynikami (nad wartością wyniku), jako dni liczone od dnia 0, czyli od dnia rozpoczęcia leczenia lub pierwszego dodatniego wyniku wymazu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 (w zależności od badania);

[^] w tym 3 z kodem rozpoznania COVID-19 lub udokumentowanym, dodatnim wynikiem testu;

[†] w tym 10 z kodem rozpoznania COVID-19 lub udokumentowanym, dodatnim wynikiem testu;

[‡] ocena wyłącznie u pacjentów, u których doszło do poprawy w zakresie większości lub wszystkich objawów w trakcie leczenia NIR+RIT, przy braku alternatywnego wyjaśnienia nawrotu objawów; nawrót nie mógł zostać stwierdzony, w przypadku nieukończenia przez pacjenta 5-dniowej terapii NIR+RIT, braku poprawy objawów w trakcie leczenia NIR+RIT (oznaczającego niepowodzenie leczenia) ani w przypadku długotrwałego utrzymywania się objawów, wskazujących na zjawisko „long COVID”;

obserwacja od dnia pierwszego dodatniego wymazu z nosogardzieli w kierunku zakażenia SARS-CoV-2;

Skuteczność leczenia pierwotnego zakażenia

Hospitalizacja lub zgon bez względu na przyczynę, wystąpiły u <1% pacjentów w okresie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia (0,9% w *Bruno 2022*) natomiast w okresie do 30 dni od rozpoczęcia leczenia – u 5,45% pacjentów (*Gentile 2022*).

Hospitalizacja lub zgon z powodu COVID-19 były oceniane w 2 badaniach i w obu ten PK wystąpił u podobnego odsetka pacjentów: < 1 % w okresie obserwacji 14 dni od rozpoczęcia leczenia (0,9% w *Gentile 2022*) oraz w okresie do 30 dni od pierwszego dodatniego testu (0,8% w *Tiseo 2022*).

Informacje dotyczące zgonów podano w pięciu publikacjach. W trzech badaniach nie raportowano żadnego zgonu, ogółem ani związanego z COVID-19, w okresie obserwacji 2 tygodni (*Gentile 2022*), jak i 30 dni (*Ranganath 2022*, *Razonable 2022*). W badaniu *Tiseo 2022* wystąpił 1 zgon (0,4% leczonych pacjentów, nie podano przyczyny), natomiast w badaniu *Bruno 2022* raportowano w 30-dniowym okresie obserwacji 2 zgony

(1,21% leczonych pacjentów; pacjentka z rozsiałym rakiem piersi, z licznymi przerzutami oraz pacjent z zawałem serca).

Informacje na temat hospitalizacji ogółem podano w 3 publikacjach. W 2 badaniach ich odsetek był < 1%. W badaniu *Ranganath 2022* PK wystąpił u 2 pacjentów (0,4% w okresie obserwacji 2 tygodnie). W badaniu *Gentile 2022* PK wystąpił u 1 pacjenta (0,9% w okresie obserwacji 30 dni). Natomiast w badaniu *Bruno 2022* powyższy PK wystąpił u 7 z pacjentów (4,24 % w okresie obserwacji 30 dni).

Opisy wszystkich przedstawionych w powyższej tabeli PK znajdują się w rozdz. 7.4 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie randomizowane EPIC-HR

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji bezpieczeństwa (SAS, z ang. *Safety Analysis Set*), która składa się z wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leku.

Zdarzenia niepożądane ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat oceny bezpieczeństwa dotyczącej poszczególnych kategorii AEs, z badania EPIC-HR.

Tabela 18. Poszczególne kategorie AEs; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR (*Hammond 2022*).

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	RD* (95% CI)
	NIR+RIT	PBO		
Zdarzenia niepożądane (AEs)				
Ogółem	251/1109 (22,6%)	266/1115 (23,9%)	0,93 (0,77; 1,14) p = 0,4947	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4945
Ciężkie (serious)	18/1109 (1,6%)	74/1115 (6,6%)	0,23 (0,14; 0,39) p < 0,0001	-0,05 (-0,07; -0,03) NNT = 20 (16; 30) p < 0,0001
W 3 lub 4 stopniu nasilenia	45/1109 (4,1%)	93/1115 (8,3%)	0,46 (0,32; 0,67) p < 0,0001	-0,04 (-0,06; -0,02) NNT = 24 (16; 44) p < 0,0001
Zgony	0/1109 (0%)	13/1115 (1,2%)	0,04 (0,00; 0,62) p = 0,0219	-0,01 (-0,02; -0,01) NNT = 86 (55; 196) p = 0,0005
Zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs	23/1109 (2,1%)	47/1115 (4,2%)	0,48 (0,29; 0,80) p = 0,0046	-0,02 (-0,04; -0,01) NNT = 47 (28; 145) p = 0,0037
Redukcja dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs	4/1109 (0,4%)	4/1115 (0,4%)	1,01 (0,25; 4,03) p = 0,9939	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9939
AEs związane z leczeniem				
Ogółem	86/1109 (7,8%)	42/1115 (3,8%)	2,15 (1,47; 3,14) p < 0,0001	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 26 (17; 49) p < 0,0001
Ciężkie (serious)	1/1109 (< 0,1%)	0/1115 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
W 3 lub 4 stopniu nasilenia	5/1109 (0,5%)	5/1115 (0,4%)	1,01 (0,29; 3,48) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9932
Zgony	0/1109 (0%)	0/1115 (0%)	-	-
Zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs	9/1109 (0,8%)	7/1115 (0,6%)	1,30 (0,48; 3,49) p = 0,6092	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6083
Redukcja dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs	2/1109 (0,2%)	3/1115 (0,3%)	0,67 (0,11; 4,02) p = 0,6608	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6585

*wartości obliczone przez wnioskodawcę w ramach AKL na podstawie dostępnych danych;

Analiza bezpieczeństwa z badania EPIC-HR wykazała występowanie IS różnic na korzyść wnioskowanej interwencji dla następujących PK z kategorii zdarzenia niepożądane:

- występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych: RR = 0,23 [95% CI: 0,14; 0,39], p < 0,0001, NNT = 20 [95% CI: 16; 30];
- występowanie AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia: RR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,67], p < 0,0001, NNT = 24 [95% CI: 16; 44];
- występowanie zgonów: RR = 0,04 [95% CI: 0,00; 0,62], p = 0,0219, NNT = 85 [95% CI: 55; 196];
- występowanie zakończenia leczenia lub podawania PBO z powodu AEs: RR = 0,48 [95% CI: 0,29; 0,80], p = 0,0046, NNT = 47 [95% CI: 28; 145].

Wykazano również występowanie IS różnicy na korzyść wnioskowanej interwencji, dla jednego z PK odnoszących się do AEs związanych z leczeniem:

- występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem: RR = 2,15 [95% CI: 1,47; 3,14], p < 0,0001, NNH = 26 [95% CI: 17; 49]

Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat oceny bezpieczeństwa dotyczącej poszczególnych szczegółowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (z ang. *Treatment-Related Adverse Events, TRAEs*), z badania EPIC-HR. Ograniczono się do TRAEs dla których wykazano IS różnice między ocenianymi grupami.

Tabela 19. Poszczególne TRAEs; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR (Hammond 2022).

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	RD* (95% CI)
	NIR+RIT	PBO		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Biegunka	34/1109 (3,1%)	18/1115 (1,6%)	1,93 (1,08; 3,43) p = 0,0259	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 69 (37; 511) p = 0,0235
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Dreszcze	5/109 (0,5%)	0/1115 (0%)	11,11 (0,61; 201,15) p = 0,1032	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0405
Zakażenia i zarażenia				
Ogółem	23/1109 (2,1%)	76/1115 (6,8%)	0,29 (0,18; 0,47) p < 0,0001	-0,05 (-0,06; -0,03) NNT = 22 (16; 33) p < 0,0001
Zaostrzenie COVID-19	3/1109 (0,3%)	14/1115 (1,3%)	0,21 (0,06; 0,74) p = 0,0154	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 102 (59; 380) p = 0,0075
Zapalenie płuc związane z COVID-19	7/1109 (0,6%)	41/1115 (3,7%)	0,17 (0,07; 0,37) p < 0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) NNT = 33 (24; 55) p < 0,0001
Zapalenie płuc	2/1109 (0,2%)	15/1115 (1,3%)	0,13 (0,03; 0,58) p = 0,0073	-0,01 (-0,02; 0,00) NNH = 86 (54; 226) p = 0,0015
Zaburzenia układu nerwowego				
Ogółem	80/1109 (7,2%)	26/1115 (2,3%)	3,26 (2,08; 5,11) p < 0,0001	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 21 (16; 33) p < 0,0001
Zaburzenia smaku	62/1109 (5,6%)	3/1115 (0,3%)	21,95 (6,87; 70,14) p < 0,0001	0,05 (0,04; 0,07) NNH = 19 (15; 26) p < 0,0001

*wartości obliczone przez wnioskodawcę w ramach AKL na podstawie dostępnych danych;

Analiza bezpieczeństwa z badania EPIC-HR wykazała występowanie IS różnic na korzyść NIR+RIT dla następujących PK z kategorii TEAEs:

- zakażenia i zarażenia ogółem: RR = 0,29 [95% CI: 0,18; 0,47], p < 0,0001, NNT = 22 [95% CI: 16; 33];
- zaostrzenie COVID-19: RR = 0,21 [95% CI: 0,06; 0,74], p = 0,0154, NNT = 102 [95% CI: 59; 380];
- zapalenie płuc związane z COVID-19: RR = 0,17 [95% CI: 0,07; 0,37], p < 0,0001, NNT = 33 [95% CI: 24; 55];

- zapalenie płuc: RR = 0,13 [95% CI: 0,03; 0,58], p = 0,0073, NNT = 86 [95% CI: 54; 226].

Analiza bezpieczeństwa z badania EPIC-HR wykazała występowanie IS różnic na korzyść PBO dla następujących PK z kategorii TEAEs:

- biegunka: RR = 1,93 [95% CI: 1,08; 3,43], p = 0,0259, NNH = 69 [95% CI: 37; 511];
- zaburzenia układu nerwowego ogółem: RR = 3,26 [95% CI: 2,08; 5,11], p < 0,0001, NNH = 21 [95% CI: 16; 33];
- zaburzenia smaku: RR = 21,95 [95% CI: 6,87; 70,14], p < 0,0001, NNH = 19 [95% CI: 15; 26].

Wyniki dla wszystkich pozostałych TEAEs ocenianych w badaniu EPIC-HR, dla których nie uzyskano IS różnic, przedstawiono w AKL wnioskodawcy (Rozdz. 5.5.2, str. 87-98).

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat oceny bezpieczeństwa dotyczącej poszczególnych szczegółowych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (z ang. *serious Treatment-Related Adverse Events*), z badania EPIC-HR. Ograniczono się do ciężkich TRAEs dla których wykazano IS różnice między ocenianymi grupami.

Tabela 20. Poszczególne ciężkie TRAEs; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR (Hammond 2022).

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	RD* (95% CI)
	NIR+RIT	PBO		
Zapalenie płuc związane z COVID-19	6/1109 (0,5%)	37/1115 (3,3%)	0,16 (0,07; 0,38) p < 0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) NNT = 37 (26; 61) p < 0,0001
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	1/1109 (0,1%)	11/1115 (1,0%)	0,09 (0,01; 0,70) p = 0,0216	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 112 (67; 345) p = 0,0038
Ostra niewydolność oddechowa	0/1109 (0%)	5/1115 (0,4%)	0,09 (0,01; 1,65) p = 0,1048	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0407
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	0/1109 (0%)	5/1115 (0,4%)	0,09 (0,01; 1,65) p = 0,1048	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0407

*wartości obliczone przez wnioskodawcę w ramach AKL na podstawie dostępnych danych;

Analiza bezpieczeństwa z badania EPIC-HR wykazała występowanie IS różnic na korzyść NIR+RIT dla następujących PK z kategorii ciężkich TEAEs:

- zapalenie płuc związane z COVID-19: RR = 0,16 [95% CI: 0,07; 0,38], p < 0,0001, NNT = 37 [95% CI: 26, 61]
- zapalenie płuc (*pneumonia*): RR = 0,09 [95% CI: 0,01; 0,70], p = 0,0216, NNT = 112 [95% CI: 67; 345].

Wyniki dla wszystkich pozostałych ciężkich TEAEs ocenianych w badaniu EPIC-HR, dla których nie uzyskano IS różnic, przedstawiono w AKL wnioskodawcy (Rozdz. 5.5.3, str. 99-100).

Badania z grupą kontrolną

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w publikacji *Wong 2023* i dotyczyły one analizy zaburzeń wątroby. Dla większości analizowanych PK nie wykazano IS różnic w częstości między grupą NIR+RIT, a grupą bez terapii antywirusowej, z wyjątkiem PK „uszkodzenie wątroby kategorii 1”, które występowało ~1,5 razy częściej podczas terapii NIR+RIT [RR = 1,55 (95% CI: 1,04; 2,31), NNH = 38 (95% CI: 18; 326), p = 0,0310].

W badaniu *Park 2022* przedstawiono dane na temat częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej NIR+RIT: AEs ogółem (17 chorych [15,3%]), nudności lub zgagę (7 [6,3%]), biegunkę (5 [4,5%]), gorzki smak w ustach (3 [2,7%]) i wysypkę skórą (2 [1,8%]).

Szczegółowe wyniki dla wszystkich PK przedstawiono w rozdz. 6.5 AKL wnioskodawcy

Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w 3 badaniach, w 2 o okresie obserwacji 30 dni (*Bruno 2022*, *Tiseo 2022*), oraz w jednym o okresie obserwacji 14 dni (*Gentile 2022*).

Tabela 21. Wyniki dla PK z badań jednoramiennych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy dotyczących bezpieczeństwa terapii (*Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Tiseo 2022*)

Punkt końcowy	<i>Bruno 2022</i> (N = 165)	<i>Gentile 2022</i> (N = 111)	<i>Tiseo 2022</i> (N = 252 [^])
Definicje ocenianych zdarzeń w badaniach, metoda oceny	Działania niepożądane, zgłoszenia spontaniczne	ADRs, zgłoszenia spontaniczne i wywiady telefoniczne	AEs, bez względu na związek z leczeniem
Okres obserwacji	30 dni	14 dni	30 dni
AE ogólnie			
≥ 1 AE/ADR	bd.	18 (16,20%)	116 (49,2%)
≥ 2 AE/ADR	bd.	bd.	14 (5,9%)
Ciężkie AE/ADR	2 (1,22%)	bd.	bd.
Przerwanie leczenia	12 (7,27%)*	bd.	bd.
Przerwanie leczenia z powodu AE/ADR	bd.	0	5 (2,1%)
Przerwanie leczenia z powodów medycznych (AE/ADR lub zmiana leczenia na dożylnie)	7 (4,27%)	bd.	bd.
Dobrowolne przerwanie leczenia decyzją pacjenta	5 (3,05%)	bd.	bd.
AE szczegółowe			
Gorzki smak w ustach	20 (12,66%)	bd.	bd.
Zaburzenia smaku	9 (5,7%)	10 (9,0%)	99 (41,9%)
Nudności	14 (8,86%)	4 (3,6%)	bd.
Biegunka	8 (5,06%)	2 (1,8%)	bd.
Uczucie pieczenia w nadbrzuszu	6 (3,8%)	bd.	bd.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym nudności, wymioty, biegunka)	bd.	bd.	23 (9,7%)
Wysypka	3 (1,9%)	1 (0,9%)	0 (0%)
Ból głowy	2 (1,27%)	2 (1,8%)	3 (1,3%)
Niedociśnienie tętnicze	bd.	bd.	2 (0,8%)
Bezsenność	bd.	bd.	1 (0,4%)

Wystąpienie ≥ 1 AE/ADR raportowano w 2 badaniach: w *Gentile 2022* ten PK wystąpił u 16,2% pacjentów w ciągu 14 dni obserwacji, natomiast w *Tiseo 2022* ten PK wystąpił u 49,2% pacjentów w ciągu 30 dni obserwacji. W badaniu *Tiseo 2022* raportowano odsetek pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 2 AEs – 5,9% w okresie 30 dni. Częstość występowania ciężkich skutków ubocznych oceniono w badaniu *Bruno 2022* i wynosiła 1,22% w okresie 30 dni obserwacji.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/reakcji niepożądanych stosowania NIR+RIT należały: gorzki smak w ustach (12,66% *Bruno 2022*), zaburzenia smaku (od 5,7% do 41,9% w 3 badaniach), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9,7% *Tiseo 2022*), nudności (3,6% *Gentile 2022* i 8,86% *Bruno 2022*), biegunka (5,06% *Bruno 2022* i 1,8% *Gentile 2022*), a także uczucie pieczenia w podbrzuszu (3,8% *Bruno 2022*).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

. W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego analitycy Agencji odnaleźli jedno dodatkowe badanie RWE Aggarwal 2023, które spełnia kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Populacja wejściowa do badania jest zbliżona do populacji polskiej, obecnie chorującej na COVID-19, tj. 80% populacji w badaniu była zaszczepiona, a okres badania odpowiada okresowi dominacji wariantu Omicron w Kolorado.

Metodyka	Wyniki i wnioski
Aggarwal 2023	
<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe.</p> <p><u>Cel:</u> Dostarczenie dodatkowych danych na temat skuteczności nirmatrelwiru-rytonawiru przeciwko nowszym subwariantom omikronowym SARS-CoV-2 (BA.2, BA.2.12.1, BA.4 i BA.5).</p> <p>Analizę przeprowadzono na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej University of Colorado Health - największego systemu opieki zdrowotnej w Kolorado.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niehospitalizowani dorośli pacjenci zarażeni SARS-COV-2 pomiędzy 25 marca a 26 kwietnia 2022; zdiagnozowane zakażenie SARS-CoV-2 zidentyfikowane na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej jako data dodatniego wyniku testu SARS-CoV-2 (test PCR lub antygen) lub data zamówienia leku nirmatrelwir-rytonawiru, jeśli wynik testu SARS-CoV-2 był niedostępny. <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja bez względu na przyczynę w ciągu 28 dni od uzyskania pozytywnego wyniku testu SARS-COV-2; hospitalizacja związana z COVID-19 w ciągu 28 dni - hospitalizację zdefiniowano jako każde przyjęcie pacjenta w szpitalu lub obserwację udokumentowaną w dokumentacji medycznej prowadzonej elektronicznie. Brano pod uwagę pierwszą hospitalizację, która 	<p>Spośród 28 167 pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 w okresie od 26 marca do 25 sierpnia 2022 r., 21 493 spełniło kryteria włączenia do badania. 9881 pacjentów otrzymało leczenie nirmatrelwirem-rytonawirem, a 11 612 nie było leczonych.</p> <p>Około 80% chorych włączonych do badania przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki przeciwko wirusowi SARS-CoV-2.</p> <p>Kohorta leczona nirmatrelwirem-rytonawirem ogólnie odzwierciedlała charakterystykę pacjentów z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu COVID-19.</p> <p>Leczenie nirmatrelwirem-rytonawirem wiązało się z istotnymi statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> niższą szansą 28-dniowej hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (0,9% vs. 1,4%; OR=0,45 [95% CI: 0,33; 0,62]); niższą szansą 28-dniowej hospitalizacji z powodu COVID-19 w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (0,7% vs. 1,2%; OR=0,40 [95%CI: 0,28; 0,57]); niższą szansą zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (0,1% vs. 0,2%; OR=0,15 [95%CI: 0,03; 0,50]); <p>Ponadto, wśród hospitalizowanych pacjentów w badanej kohorcie leczenie nirmatrelwirem-rytonawirem wiązało się z krótszym średnim czasem pobytu w szpitalu w porównaniu z grupą nieleczoną: 3,4 dni vs. 5,2 dni; RR=0,70 [95% CI 0,53; 0,93].</p>

nastąpiła w tym samym dniu lub w każdym kolejnym po pozytywnym wyniku testu na obecność wirusa SARS-CoV-2 lub po dacie złożenia zamówienia na NIR+RIT

- śmiertelność bez względu na przyczynę;
- długość pobytu w szpitalu i szanse przyjęcia na oddział intensywnej terapii;
- wizyta na oddziale ratunkowym bez względu na przyczynę;
- wśród osób hospitalizowanych oceniane wyniki obejmowały ciężkość choroby w oparciu o maksymalny poziom wspomagania oddychania i śmiertelność wewnątrzszpitalną.

Dodatkowo wykazano, że grupa otrzymująca nirmatrelwir-rytonawir miała mniejsze szanse wizyty na oddziale ratunkowym w ciągu 28 dni w porównaniu z grupą kontrolną (3,9% vs. 4,7; OR=0,74 [95% CI 0,63; 0,87]).

Punkt końcowy	Nirmatrelvir–ritonavir	Brak leczenia przeciwwirusowego	OR/RR [95%CI]	Wartość p
Populacja badana ogółem*				
Hospitalizacja 28-dniowa bez względu na przyczynę, n (%)	61 (0,9)	135 (1,4)	0,45 [0,33; 0,62]	<0,0001
Hospitalizacja 28-dniowa z powodu COVID-19, n (%)^	47 (0,7)	109 (1,2)	0,40 (0,28; 0,57)	<0,0001
28-dniowa wizyta na oddziale ratunkowym bez względu na przyczynę, n (%)	283 (3,9)	437 (4,7)	0,74 (0,63; 0,87)	0,0002
28-dniowa śmiertelność bez względu na przyczynę, n (%)	2 (<0,1)	15 (0,2)	0,15 (0,03; 0,50)	0,0010
Kohorta hospitalizowanych^				
Długość pobytu w szpitalu, średnia (SD) (dni)	3,4 (3,9)	5,2 (7,9)	0,70 (0,53; 0,93)	0,013
Pobyt na oddziale intensywnej terapii w trakcie hospitalizacji, n (%)	3 (4,9)	20 (14,8)	0,35 (0,09; 1,03)	0,058

* n=7168 w grupie nirmatrelvir–ritonavir i n=9361 w grupie nieleczonych; ^ n=61 w grupie nirmatrelvir–ritonavir i n=135 w grupie nieleczonych

Wnioski:
Zebrane wyniki potwierdzają, że nirmatrelwir-rytonawir może być stosowany jako leczenie pierwszego rzutu dla dorosłych z ostrym zakażeniem SARS-CoV-2.

Badanie Aggrawal 2023 ma kilka ograniczeń:

- Populacja chorych przedstawiona w badaniu (Kolorado-USA) nie odpowiada w pełni obecnej populacji chorych w Polsce. Różnice pojawiają się pod względem rasowym (w badaniu rasa kaukaska stanowiła 80%) oraz stopnia wyszczepialności (80% w badaniu vs. 60% w Polsce).
- Czas trwania objawów nie był dostępny w analizowanym zbiorze danych, więc autorzy nie byli w stanie potwierdzić wystąpienia objawów w ciągu 5 dni u pacjentów leczonych nirmatrelwirem-rytonawirem wymaganym przez zezwolenie FDA na stosowanie w nagłych wypadkach.
- W badaniu nie opisano szczegółowo charakterystyki populacji „high risk”, stanowiącej populację badania. Rozpoczęcie leczenia NIR+RIT następowało do 10-ego dnia od pozytywnego wyniku testu na obecność SARS-COV-2.
- W badaniu nie oceniano śmiertelności z powodu COVID-19 i tylko oceniano 28-dniową śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Paxlovid z dnia 3 maja 2023 roku (*ChPL Paxlovid 2023*).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir 300 mg + rytonawir 100 mg) były: zaburzenia smaku (5,6%), biegunka (3,1%), ból głowy (1,4%) i wymioty (1,1%).

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

URPL

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji. Na stronach urzędu dostępne są jedynie informacje o rozpoczęciu przez EMA przeglądu danych dotyczących produktu leczniczego Paxlovid w leczeniu pacjentów z COVID-19 i warunkowym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu przez EMA.

FDA

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnego na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów i z występującą różnicą ≥ 5 pacjentów) działania niepożądane: zaburzenia smaku, biegunka, nadciśnienie tętnicze i bóle mięśni.

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 21.06.2023) odnotowano łącznie 31 681 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 5114 przypadków ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 230 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Paxlovid, należały [5 najczęstszych, z pominięciem COVID-19 i nawrotu COVID-19, które są raportowane w bazie jako AE]: dysgeuzja (n = 5 130; 16,1%), biegunka (n = 2703; 8,53%), nudności (n = 1758; 5,55%), kaszel (n = 1369; 4,32%) i bóle głowy (n = 1352; 4,27%).

EMA - EudraVigilance

W *European database of suspected adverse drug reaction report* (informacje z EudraVigilance), odnaleziono dane na temat 5909 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Paxlovid (stan na: 21.06.2023). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia układu nerwowego (n = 2405; 40,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 2348; 39,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2135; 36,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1194; 20,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 698; 11,8%).

WHO

W bazie VigiAccess, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono 39 920 zgłoszeń dotyczących 78 540 działań niepożądanych występujących u chorych stosujących nirmatrelwir + rytonawir (produkt Paxlovid) (stan na 21.06.2023). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 19351; 25% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (14982; 19%), zaburzenia układu nerwowego (13716; 17%), zaburzenia żołądka i jelit (9806; 12%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4094; 5%).

4.3. Komentarz Agencji

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Paxlovid w aktualnie dominujących wariantach wirusa SARS-CoV-2, wywołującego COVID-19. Aktualnie wśród szczepów COVID-19 dominują linie potomne wariantu Omicron XBB (URPL 2023, EMA 2023).

Badanie EPIC-HR było prowadzone w okresie, w którym wariantem dominującym był wariant Delta (16 lipca 2021 – 9 grudnia 2021 r.), który charakteryzował się wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby w porównaniu do aktualnie dominujących wariantów (Omicron). Dodatkowo populację badania stanowili wyłącznie niezaszczepieni chorzy. W związku z tym, populacja w badaniu EPIC-HR nie odpowiada populacji polskiej, obecnie chorującej na COVID-19, tym samym dostępne dowody naukowe nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności nirmatrelwiru/rytonawiru w aktualnej sytuacji epidemicznej, m.in. ze względu zmieniającą się ciężkość przebiegu COVID-19 w zależności od wariantu wirusa wywołującego infekcję, odporność populacyjną.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Porównywane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania nirmatrelwiru z rytonawirem (NIR + RIT) jako terapii dodanej do leczenia standardowego, zalecanego przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, AOTMiT oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej z leczeniem standardowym. Terapię standardową stanowią leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, leki przeciwkaszlowe, budezonid wziewny w dawce 800 mcg, 2 razy dziennie (w przypadku osób starszych oraz osób z chorobami współwystępującymi) oraz suplementacja D3.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

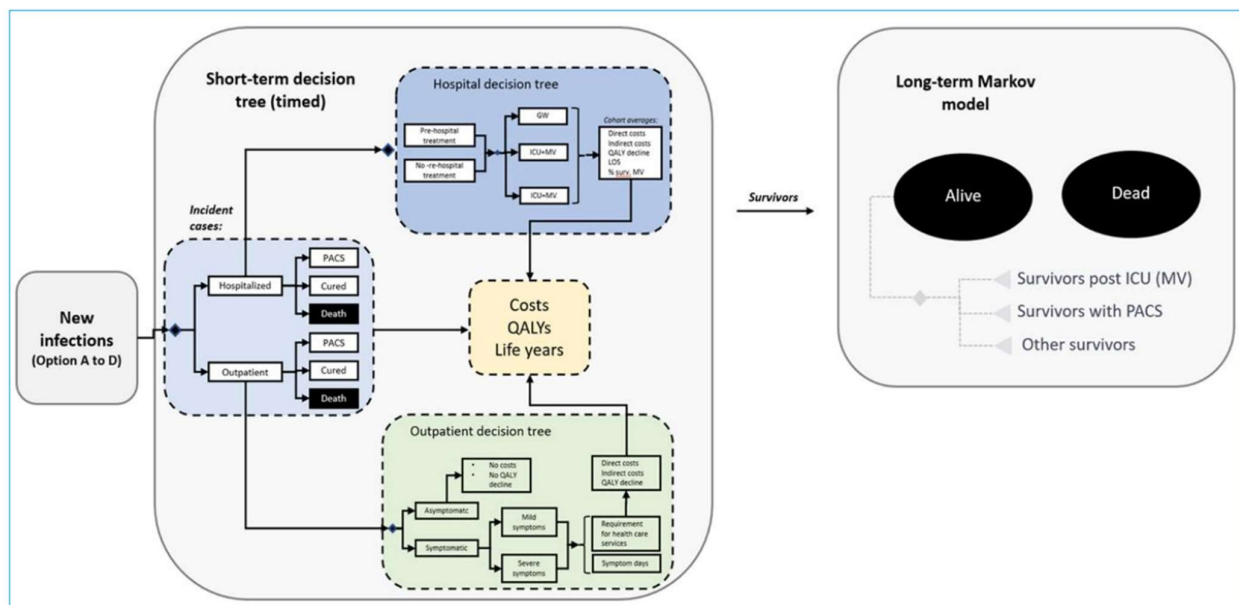
Horyzont czasowy

W AE przedstawiono wyniki dla dwóch horyzontów czasowych. W ramach analizy podstawowej przedstawiono krótkookresowy – jednoroczny horyzont czasowy. Dożywotni horyzont przedstawiono w ramach analizy dodatkowej (analizy wrażliwości).

Model analizy

Model wykorzystany w AE wnioskodawcy jest modelem globalnym zaadaptowanym do warunków polskich. Pacjenci wchodzący do modelu włączani są do modelu krótkookresowego, opartego o schemat drzewka decyzyjnego. Po zakończeniu horyzontu modelu krótkookresowego pacjenci przechodzą do modelu dożywotniego, będącego modelem Markowa.

W modelu krótkookresowym uwzględniono skutki zachorowań na COVID-19, tj. hospitalizacje i leczenia ambulatoryjne. Na tym etapie pacjenci mogą być leczeni w szpitalu, ambulatoryjnie lub pozostać bezobjawowi. Długość cyklu wynosi jedną dobę. Uwzględniono dwa drzewa decyzyjne, modelujące dwa sposoby przebiegu choroby – pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym (outpatient) oraz hospitalizowanych (hospital). W horyzoncie dożywotnim modelowanie na populacji przeprowadzono w sposób kohortowy. Naliczane koszty oraz różnice w jakości życia zależały od stanu pacjenta (zakażenie bezobjawowe, zakażenie objawowe, hospitalizacja z powodu zaostrzenia) i stosowanego leczenia (hospitalizacja na oddziale ogólnym, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z wentylacją mechaniczną oraz bez wentylacji mechanicznej, leczenie ambulatoryjne, leczenie w warunkach domowych).



Rysunek 1. Schemat działania modelu nadesłanego przez wnioskodawcę

W modelu krótkookresowym częstości zdarzeń [leczenie ambulatoryjne, hospitalizacje, PACS (ostry zespół pocovidowy), zgony] były przemnażane przez koszty i redukcje w QALY. W horyzoncie dożywotnym pacjent może w danym cyklu przynależać do jednego z dwóch stanów – żyjący lub zgon. Pacjenci, którzy przeżyli wstępny okres 1 roku z modelu krótkookresowego i nie doświadczyli długoterminowych skutków zachorowania na COVID-19, generowali koszty i wartości QALY odpowiadające populacji ogólnej. Pacjenci, którzy doświadczyli długoterminowych skutków zachorowania definiowano jako pacjentów z PACS i tych, u których zakończono hospitalizację, a w ramach niej wymagali wentylacji mechanicznej.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły z badania EPIC-HR (Hammond 2022). Wykorzystano wyniki pozwalające na oszacowanie wpływu leczenia NIR + RIT na czas trwania objawów COVID-19, ryzyko hospitalizacji z powodu zaostżenia choroby oraz ryzyko zgonu, w przypadku infekcji wywołanej wariantem Delta.

Efekty stosowania leczenia przeciwwirusowego w populacji oszacowano na podstawie udziału populacji refundacyjnej w liczbie zakażeń osób dorosłych, założonego udziału rynkowego ocenianej interwencji oraz skuteczności stosowania leku Paxlovid na redukcję hospitalizacji i zgonów w populacji.

W analizie przyjęto przebieg epidemii COVID-19, wliczając w to liczbę zachorowań, hospitalizacji i zgonów, na podstawie prognozy IHME w okresie 1. kwietnia 2022 roku – 31. marca 2023 roku. Odsetek hospitalizowanych wśród osób z potwierdzonym zakażeniem oszacowano na 11,2%, śmiertelność u pacjentów hospitalizowanych na 15,6%, a śmiertelność wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie 0,3% (populacja high-risk).

Nie odnaleziono danych dotyczących przebiegu COVID-19 w populacji wnioskowanej ogółem – dane udostępniane przez NFZ i MZ nie zawierają takich informacji. W analizie podstawowej przyjęto, że częstość hospitalizacji oraz zgonów będzie identyczna w populacji dorosłych <65 r.ż. jak w >65 r.ż. Przyjęto, że udział osób powyżej 65 r.ż. stanowią:

- 38% wszystkich zarejestrowanych zakażeń,
- 91,3% wszystkich zgonów z powodu COVID-19,
- 75% wszystkich hospitalizacji COVID-19.

Dane dotyczące częstości występowania długotrwałych objawów zakażenia koronawirusem zaczerpnięto z publikacji opisującej przegląd systematyczny z metaanalizą *O'Mahoney 2023*. Zgodnie z tym przeglądem średnia częstość występowania zespołu post-COVID u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19

wyniosła 52,6%, a u pacjentów leczonych ambulatoryjnie – 34,5%. Nie odnaleziono danych dotyczących oceny częstości long-COVID w podgrupach wysokiego ryzyka oraz oceny wpływu szczepień na rozpowszechnienie long-COVID.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej stosowania leku Paxlovid przyjęto zgodnie z wynikami głównego badania EPIC-HR stosowanie NIT+RIT z SoC, w porównaniu z SoC. W ramach badania udowodniono, że stosowanie wnioskowanej interwencji przyczynia się do:

- skrócenia czasu trwania zakażenia o []
- zmniejszenia liczby hospitalizacji o 87,8%,
- zmniejszenia liczby zgonów o 87,8% (założenie wnioskodawcy na podstawie wyników dla złożonego punktu końcowego – hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 28 dni)
- skrócenia czasu występowania objawów COVID-19 o []

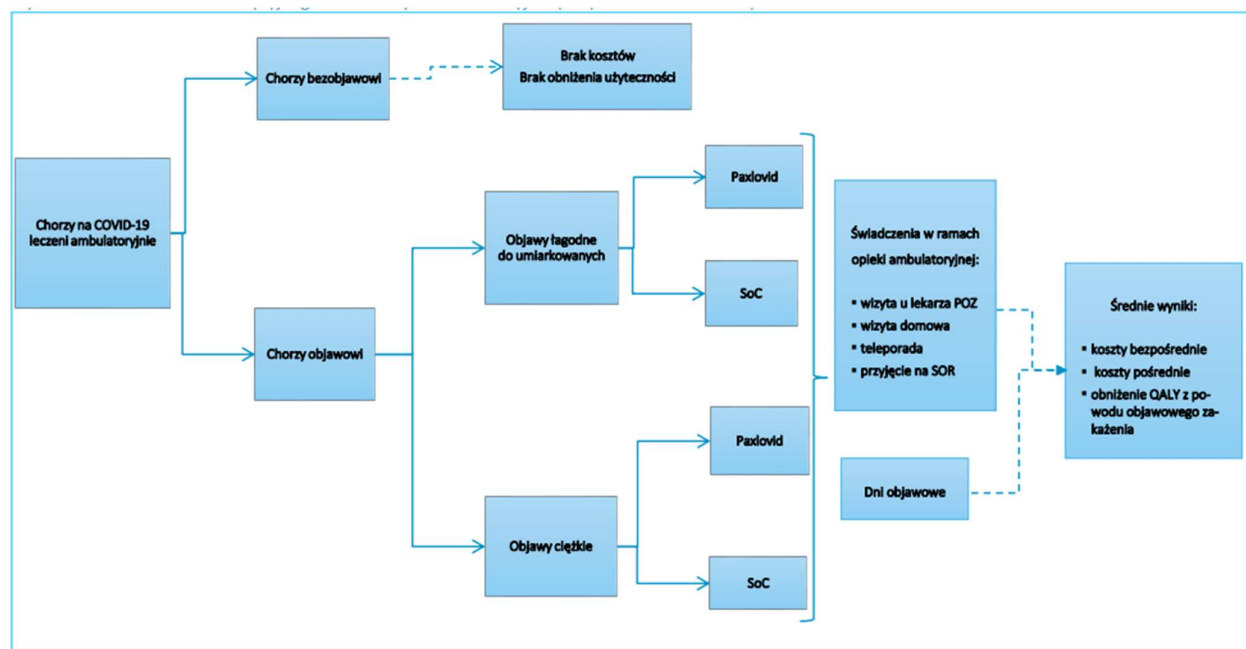
Aktualnie brak jest danych bezpośrednio i jednoznacznie wskazujących na zmniejszenie liczby przypadków long-COVID (PACS) związanego ze stosowaniem NIR/RIT.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszty leczenia przeciwwirusowego (Paxlovid),
- koszty opieki ambulatoryjnej,
- koszty hospitalizacji,
- koszty pobytu na oddziale intensywnej terapii,
- koszty rehabilitacji po przebyciu COVID-19,
- koszty PACS/long-COVID.

Koszty liczone na dwa sposoby – osobno dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie i dla pacjentów hospitalizowanych. Schemat naliczania kosztów oraz spadków użyteczności przedstawiony jest poniżej.

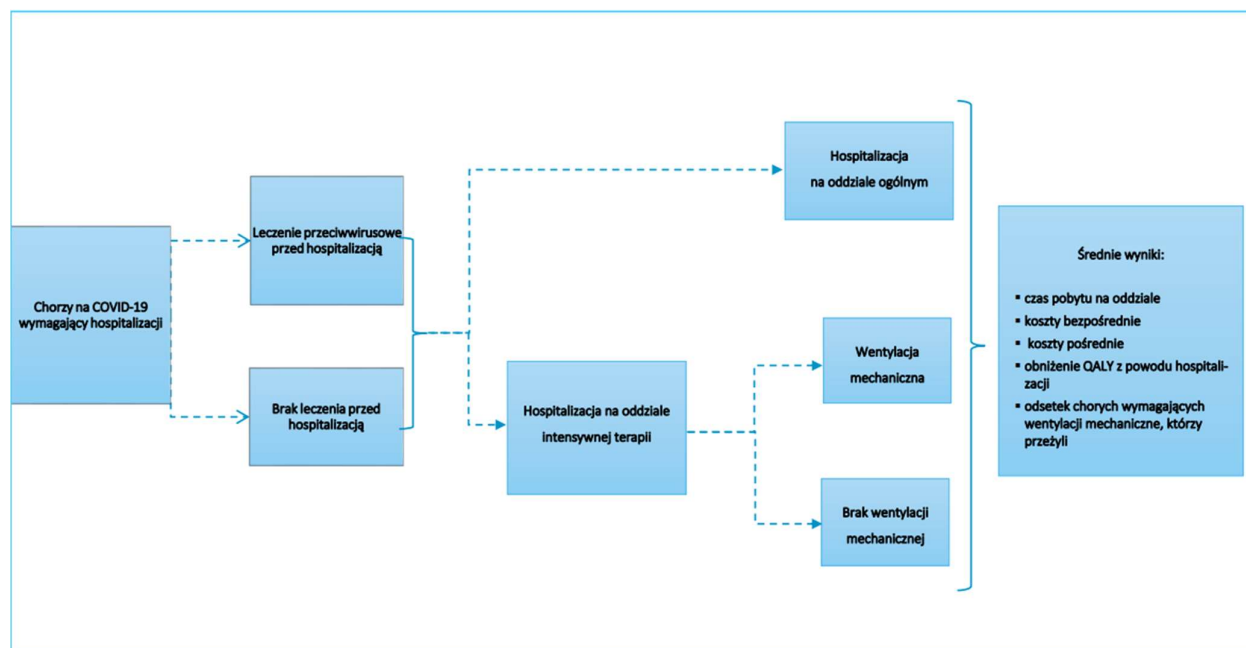


Rysunek 2. Schemat naliczania kosztów i użyteczności dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie

Uśrednione koszty dla każdej z kohort przedstawionych na schemacie uzyskano wykorzystując oszacowane odsetki dotyczące populacji i skuteczności klinicznej leku Paxlovid i przemnażając je przez koszty jednostkowe poszczególnych świadczeń. Pacjent, który przeżył pierwszy rok horyzontu analizy (tj. przeszedł do modelu

dożywnego) naliczają następnie koszty dla stanu całkowitego wyleczenia lub stanu z powikłaniami po zakażeniu (PACS).

Schemat naliczania kosztów i spadków użyteczności dla populacji pacjentów hospitalizowanych przedstawiono poniżej.



Rysunek 3. Schemat naliczania kosztów i użyteczności dla pacjentów hospitalizowanych

Powyższy schemat wykorzystany został w celu wyliczenia kosztów pośrednich, bezpośrednich, średniej długości pobytu pacjenta na oddziale, obniżenia użyteczności oraz odsetka pacjentów, którzy wymagali wentylacji mechanicznej.

Szczegółowy opis poszczególnych świadczeń uwzględnionych w analizie, sposób ich naliczania i źródła, z których skorzystano w celu oszacowania tych kosztów przedstawiono w 7.3 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia





W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia użyteczności stanów zdrowotnych obejmujących wnioskowaną populację. Odnaleziono 20 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Wnioskodawca nie odnalazł wiarygodnych źródeł informacji dotyczących spadku użyteczności dla hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii z koniecznością zastosowania wentylacji mechanicznej. Dane dla tego stanu zaciągnięto z publikacji *Marti 2016*, w którym pacjenci chorowali na zespół ostrej niewydolności oddechowej. Bazową wartość użyteczności przyjęto na podstawie publikacji *Golicki 2021* dla populacji ogólnej osób dorosłych. Tabela z wykorzystanymi użytecznościami dla poszczególnych stanów, wraz ze wskazaniem źródła znajduje się w rozdziale 8.2 AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

Dla modelu krótkookresowego (horyzont 1 rok) nie uwzględniono dyskontowania kosztów. Dla modelu dożywnego uwzględniono stopy dyskontowe równe 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.

Tabela 22. Zestawienie parametrów włączonych do analizy podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka populacji w modelu		
Udział w liczbie dorosłych osób zakażonych – populacja refundacyjna	16,4%	BIA Paxlovid

Wyszczepialność – populacja refundacyjna	76,1%	Założono na poziomie wyszczepialności w populacji osób starszych (60+), na podstawie danych udostępnionych w bazie ECDC
Parametry kliniczne		
Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (ogółem/ zaszczepieni/ niezaszczepieni)	11,2% / 7,8% / 22,1%	prognozy 1.04.2022 - 31.03.2023 + skuteczność w redukcji zgonów związana z szczepieniami
Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie – populacja refundacyjna (ogółem / zaszczepieni / niezaszczepieni)	0,3% / 0,2% / 0,6%	
Śmiertelność wśród hospitalizowanych – populacja refundacyjna (ogółem / zaszczepieni / niezaszczepieni)	15,6% / 15,6% / 15,6%	
Odsetek chorych z PACS (leczeni ambulatoryjnie / hospitalizowani)	34,5% / 52,6%	<i>O'Mahoney 2023</i>
Czas trwania objawów u chorych leczonych ambulatoryjnie (zaszczepieni / niezaszczepieni)	7 dni / 10,5 dnia	Założono jak dla nieszczepionej populacji ze standardowym ryzykiem (<i>Dinh 2021</i>)
Skuteczność kliniczna NIR/RIT		
Skrócenie czasu trwania zakażenia		EPIC-HR
Zmniejszenie liczby hospitalizacji	87,8%	
Zmniejszenie liczby zgonów	87,8%	Założono, że stopień redukcji liczby zgonów jest taki sam jak zmniejszenie liczby hospitalizacji
Zmniejszenie liczby przypadków PACS/long COVID	0	Brak danych
Skrócenie czasu występowania objawów COVID-19 [dni]		EPIC-HR
Parametry kosztowe		
Paxlovid z RSS (CD)		założenie wnioskodawcy
Paxlovid bez RSS (CD)		założenie wnioskodawcy
koszt hospitalizacji pacjenta z COVID-19	5 947,74 zł	Statystyki JGP
Koszt osobodnia leczenia na OIT	4 463,74 zł	AOTMiT WT.541.12.2020
Koszt rehabilitacji post-COVID	2 726,85 zł	NFZ 35/2022/DSOZ
Roczny koszt PACS	1 748,64 zł	<i>Ayoubkhani 2021</i>

Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 9.1 i 8.2 w AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W związku z ograniczeniami analizy klinicznej, tj. różnica populacji włączanej do badania głównego względem populacji polskiej, obecnie chorującej na COVID-19, poniższe wyniki obarczone są dużą niepewnością. Wyniki uwzględniające alternatywne parametry wejściowe – zbliżone do obecnych warunków epidemiologicznych w Polsce – przedstawiono w rozdziale 5.2.3 niniejszej AWA, w ramach analizy wrażliwości (należy jednocześnie wskazać, że te wyniki nie pochodzą z badania randomizowanego i obarczone są niepewnością nieporównywalnych grup).

Zdaniem analityków Agencji analiza podstawowa powinna uwzględniać wartości dla prawdopodobieństw redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu infekcji wywołanej wariantem Omicron.

Ze względu na strukturę i działanie modelu ekonomicznego, przedstawione w analizie podstawowej wyniki przedstawiające koszty całkowite oraz użyteczności dotyczą całkowitej populacji opisanej w BIA wnioskodawcy. Wyniki przedstawione poniżej zostały przeliczone na pojedynczego pacjenta.

Horyzont 1 rok (model krótkookresowy)**Perspektywa płatnika publicznego****Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego**

Parametr	bez RSS		RSS	
	NIR/RIT + SoC	SoC	NIR/RIT + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]		5 896,13		5 896,13
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]		0,80053		0,80053
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie NIR/RIT+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NIR/RIT+SoC vs SoC wyniósł w wariantcie bez RSS oraz w wariantcie z RSS. Wartość ta znajduje się progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od uwzględnienia proponowanego RSS.

Perspektywa wspólna**Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna**

Parametr	bez RSS		RSS	
	NIR/RIT + SoC	SoC	NIR/RIT + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]		6 112,95		6 112,95
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]		0,80053		0,80053
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie wspólnej stosowanie NIR/RIT+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NIR/RIT+SoC vs SoC wyniósł w wariantcie bez RSS oraz w wariantcie z RSS. Wartość ta znajduje się progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od uwzględnienia proponowanego RSS.

Horyzont dożywni (analiza dodatkowa)**Perspektywa płatnika publicznego****Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego**

Parametr	bez RSS		RSS	
	NIR/RIT + SoC	SoC	NIR/RIT + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]		47 607		47 607
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]		12,82546		12,82546
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie NIR/RIT+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NIR/RIT+SoC vs SoC wyniósł

[redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od uwzględnienia proponowanego RSS.

Perspektywa wspólna

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna

Parametr	bez RSS		RSS	
	NIR/RIT + SoC	SoC	NIR/RIT + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	63 583	[redacted]	63 583
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	12,82546	[redacted]	12,82546
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie wspólnej stosowanie NIR/RIT+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NIR/RIT+SoC vs SoC wyniósł [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od uwzględnienia proponowanego RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

- w perspektywie płatnika publicznego [redacted] i [redacted] z RSS i bez RSS odpowiednio,
- w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted] z RSS i bez RSS odpowiednio.

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badanie EPIC-HR porównujące skuteczność kliniczną stosowania NIR/RIT+SoC względem PLC+SoC – brak aktywnego komparatora).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał 3 rodzaje analizy wrażliwości – jednokierunkowa deterministyczna, scenariuszowa deterministyczna i probabilistyczna. Przeprowadzono je w czterech wariantach, z uwzględnieniem wariantu z RSS lub bez RSS oraz z przedstawionych perspektyw (płatnika publicznego i wspólnej). W niniejszej AWA wyniki analizy wrażliwości przedstawiono jedynie dla modelu krótkookresowego. Wszystkie testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, scenariusze analizy wielokierunkowej oraz rozkłady prawdopodobieństwa dla parametrów w PSA przedstawiono w rozdziałach 9.2 i 9.3 AE wnioskodawcy. Ze względu na strukturę i działanie modelu ekonomicznego, przedstawione w analizie wrażliwości wyniki przedstawiające koszty całkowite oraz użyteczności dotyczą całkowitej populacji opisanej w BIA wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę, że te wyniki nie pochodzą z badania randomizowanego i obciążone są niepewnością nieporównywalnych grup.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono cztery wyniki dla parametrów najbardziej wpływających na wyniki analizy podstawowej (podnoszące wynik ICUR uzyskany w ramach analizy podstawowej) oraz wszystkie parametry, dla których terapia lekiem Paxlovid jest dominująca względem leczenia standardowego. Przedstawione wyniki uwzględniają wariant z RSS i perspektywę płatnika publicznego, przedstawione zostały dla populacji całkowitej, refundowanej zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w BIA. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przejęcie

³ 175 926 zł/QALY

alternatywnych wartości dla kosztów leku Paxlovid oraz alternatywne wartości przyjęte dla liczby hospitalizacji w ramieniu interwencji. Pozostałe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 11.3.1 AE wnioskodawcy.

Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS, perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Różnica kosztów [mln zł]	Różnica QALY	ICUR (% zmiana) [zł/QALY]
Analiza podstawowa			
Koszty Paxlovid min			
Koszty Paxlovid max			
Zmniejszenie liczby hospitalizacji (dla Paxlovid) min			
Zmniejszenie liczby hospitalizacji (dla Paxlovid) max			
Wyszczepialność w populacji refundacyjnej min			
Wyszczepialność w populacji refundacyjnej max			
Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT min			
Odsetek chorych wymagających leczenia na OIT max			

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono cztery wyniki dla parametrów najbardziej wpływających na wyniki analizy podstawowej (podnoszące wynik ICUR uzyskany w ramach analizy podstawowej) oraz wszystkie parametry, dla których terapia lekiem Paxlovid jest dominująca względem leczenia standardowego. Przedstawione wyniki uwzględniają wariant z RSS i perspektywę płatnika publicznego. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przejęcie alternatywnego oszacowania ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej oraz przyjęcie alternatywnych wartości dla zużycia zasobów związanych z OIT. Pozostałe wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 11.3.2 AE wnioskodawcy oraz w piśmie przekazanym przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych.

Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS, perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Różnica kosztów [mln zł]	Różnica QALY	ICUR (% zmiana) [zł/QALY]
Analiza podstawowa			
Sytuacja epidemiczna / przebieg kliniczny COVID-19 z okresu przed dominacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022)			
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o badanie ankietowe			
Liczba hospitalizacji, osobodni na OIT i zgonów – w oparciu o minimalne (95% LCL) prognozy IHME			
Liczba hospitalizacji i zgonów – w oparciu o maksymalne (95% UCL) prognozy IHME			
Alternatywne oszacowanie ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej			

Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej na poziomie populacji ogólnej			
---	--	--	--

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przygotował 5 dodatkowych scenariuszy. Zostały one opisane w tabeli poniżej.

Tabela 29. Dodatkowe scenariusze przedstawione w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości odpowiedzi na pismo ws. minimalne

Wariant	Parametr modelu	RRR (1-RR)	Źródło
D1	Redukcja ryzyka hospitalizacji i zgonów z powodu COVID-19	0,44 (= 1-0,56)	<i>Dryden-Peterson 2023</i> (hospitalizacje i zgony z powodu COVID-19)
D2	Redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 Redukcja ryzyka zgonu z powodu COVID-19	0,40 (=1-0,60) 0,71 (=1-0,29)	<i>Dryden-Peterson 2023</i> (hospitalizacje i zgony z powodu COVID-19)
D3	Redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 Redukcja ryzyka zgonu z powodu COVID-19	0,24 (=1-0,76) 0,53 (=1-0,47)	<i>Wong 2022</i> (hospitalizacje z powodu COVID-19) <i>Arbel 2022</i> (zgony z powodu COVID-19)
D4	Redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 Redukcja ryzyka zgonu z powodu COVID-19	0,46 (=1-0,54) 0,65 (=1-0,35)	Metaanaliza badań <i>Arbel 2022</i> , <i>Dryden-Peterson 2023</i> , <i>Gentry 2023</i> i <i>Shah 2022</i> (hospitalizacje z powodu COVID-19) Metaanaliza badań <i>Arbel 2022</i> , <i>Dryden-Peterson 2023</i> (zgony z powodu COVID-19)
D5	Redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 Redukcja ryzyka zgonu z powodu COVID-19	0,54 (=1-0,46) 0,84 (=1-0,16)	Metaanaliza badań <i>Gentry 2023</i> , <i>Ganatra 2022</i> , <i>Hashash 2022</i> i <i>Park 2022</i> (hospitalizacje i zgony bez względu na przyczynę)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla dodatkowych wariantów scenariuszowej analizy wrażliwości. Poniższe wyniki obejmują RSS oraz przedstawione są w perspektywie NFZ. Wyniki dla wariantu bez RSS i dla perspektywy wspólnej przedstawione są w dokumencie stanowiącym odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

Tabela 30. Wyniki dodatkowych scenariuszy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, w perspektywie NFZ

Wariant	Różnica kosztów [mln zł]	Różnica QALY	ICUR (% zmiana) [zł/QALY]
Analiza podstawowa			
D1			
D2			
D3			
D4			
D5			

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie danych z badania, w którym oceniano hospitalizacje i zgony z powodu COVID-19 – (*Dryden-Peterson 2023*) oraz przyjęcie najniższej skuteczności leku Paxlovid w redukcji hospitalizacji (*Wong 2022*) i zgonów (*Arbel 2022*) z powodu COVID-19

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Przedstawione wyniki uwzględniają wariant z RSS i perspektywę płatnika publicznego.



Rysunek 4. Wykres rozrzutu wyników ICUR w PSA (wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego)

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (175 926 zł/QALY) wynosi [redacted] w wariancie z RSS w obu perspektywach.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej uwzględniła parametry skuteczności klinicznej stosowania NIR+RIW w okresie, w którym wariantem dominującym był wariant Delta (16 lipca 2021 – 9 grudnia 2021 r.), który charakteryzował się wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby w porównaniu do aktualnie dominujących wariantów (Omicron). Dodatkowo populację badania stanowili wyłącznie niezaszczepieni chorzy.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowy opis w rozdziale 3.6 AWA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Patrz Rozdz. 5.3.2 w zakresie ograniczeń dotyczących wykorzystania danych wejściowych (m.in. skuteczności klinicznej leczenia, czy ryzyka wyjściowego hospitalizacji i zgonu związanych z COVID-19) dla wariantu Omicron
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont roczny, co jest zasadne, ponieważ wnioskowany lek stosuje się przez 5 dni. Po założonym horyzoncie czasowym koszty i użyteczności stają się nieróżniące.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	W podstawowej analizie obejmującej horyzont roczny dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych nie jest wymagane
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, scenariuszową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości; w analizie wrażliwości nie przetestowano wariantu uwzględniającego dane zbliżone do rzeczywistych - wyjściowe ryzyko hospitalizacji i zgonu (inne wartości niż wynikające z prognoz IMHE); jest jedna z kluczowych wartości której zmienność ma wpływ na wyniki analizy) oraz wartości dla prawdopodobieństw redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu infekcji wywołanej wariantem Omicron.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Skonstruowany model ekonomiczny ma strukturę modelu statycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego. Zgodnie z rekomendacją grupy roboczej ISPOR-SMDM Task Force dotyczącą dobrej praktyki modelowania przebiegu chorób zakaźnych (Pitman 2012), zaawansowane dynamiczne modele przenoszenia chorób zakaźnych powinny być stosowane w przypadkach, gdy oceniana interwencja wpływa na ekologię określonego patogenu lub gdy interwencja wpływa na przenoszenie choroby w populacji docelowej”. Wnioskodawca tłumaczy swoje założenie niewielką populacją refundacyjną;
- Wnioskodawca, jako powód rozrzutu wyników przedstawionych w ramach analizy wrażliwości, podaje niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19 w kolejnych falach;
- Brak możliwości wykonania walidacji konwergencji, ze względu na inną sytuację epidemiczną, różne definicje populacji leczonej NIR/RIW oraz różniący się sposób wyliczenia ICER;
- „Dane dotyczące przebiegu klinicznego COVID-19 w populacji docelowej, tj. spełniającej wnioskowane wskazania refundacyjne dla produktu Paxlovid, nie są dostępne, w związku z czym wskaźniki hospitalizacji i zgonów w tej grupie chorych wyznaczono na podstawie dostępnych danych dla grupy wiekowej ≥ 65 r.ż. (...);
- Dane dotyczące skuteczności produktu Paxlovid pochodzą z badania rejestracyjnego EPIC-HR przeprowadzonego w populacji wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, przy czym kryteria wysokiego ryzyka w badaniu były mniej restrykcyjne niż wnioskowane kryteria refundacyjne (zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym wymagana jest obecność co najmniej trzech czynników ryzyka lub immunosupresji lub aktywnego nowotworu, podczas gdy w badaniu EPIC-HR wystarczająca była obecność jednego czynnika ryzyka, szerszy był również zakres potencjalnych czynników kwalifikujących do włączenia do badania).”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii NIR/RIW uwzględniono SoC. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żaden aktywny komparator, który mógł zostać zastosowany w skojarzeniu z SoC. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób

ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne dla populacji ogólnej badania EPIC-HR, z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących m.in. kosztów leczenia, liczby hospitalizacji, średni czas pobytu na oddziale intensywnej terapii. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości nie przetestowano wpływu zmienności danych dla bazowego prawdopodobieństwa hospitalizacji/zgonu pacjentów. W analizie podstawowej przyjęto założenia na podstawie prognoz IHME za okres 1.04.2022 - 31.03.2023 - odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej ogółem na poziomie 11,2%. Jest to jedna ze zmiennych mających istotny wpływ na wynik analizy efektywności kosztowej. Zasadne przetestowanie w ramach analizy wrażliwości innych dostępnych danych w tym zakresie.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Głównym ograniczeniem danych uwzględnionych w AE wnioskodawcy jest nieuwzględnienie wyników dostępnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Paxlovid w aktualnie dominujących wariantach wirusa SARS-CoV-2, wywołującego COVID-19. Aktualnie wśród szczepów COVID-19 dominują linie potomne wariantu Omicron XBB (URPL 2023, EMA 2023). Wynik analizy ekonomicznej osiągnięto przy wykorzystaniu danych dla wcześniej dominujących wariantów SARS-CoV-2 charakteryzujących się cięższym przebiegiem choroby, z udziałem populacji niezaszczepionej a w analizie wrażliwości nie przetestowano wpływu zmienności wartości dla wyjściowego ryzyka hospitalizacji i zgonu w przypadku dominacji wariantu Omicron

Istotnym ograniczeniem AE była również niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19 w kolejnych falach. Przyjęcie alternatywnych wartości powodowało rozrzut wyników względem analizy podstawowej. Wyniki przedstawione zostały w ramach analizy wrażliwości.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ oraz Zarządzeń DSOZ Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Dane te zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie z 20 lutego 2023 r.).

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie. Alternatywne wartości dotyczące skuteczności interwencji w redukcji liczby hospitalizacji, związanych z COVID-19 względem SoC testowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz D3).

Nie przetestowano wariantu w analizie wrażliwości uwzględniającego dane zbliżone do rzeczywistych, innych niż przedstawionych w ramach prognoz IHME (wyjściowe ryzyko hospitalizacji i zgonu). Dodatkowo, wartości dla prawdopodobieństw redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu infekcji wywołanej wariantem Omicron - takie podejście powinno być uwzględnione w analizie podstawowej.

Należy zwrócić uwagę, iż zakres wartości testowane dla alternatywnych odsetków hospitalizacji w populacji refundacyjnej nie pokrywa się z danymi dotyczącymi liczby hospitalizacji w populacji chorych na COVID-19 (dane z badania Aggarwal 2023 - 1,4%). Zmiana tych wartości może istotnie wpłynąć na końcowe wyniki analizy ekonomicznej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych oraz analizowano poprawność formuł obliczeniowych wprowadzonych do arkusza Excel. Walidację wewnętrzną opierano również na analizie wrażliwości, poprzez zmiany wartości parametrów uzyskiwano wyniki zgodne z przewidywanym kierunkiem zmian tych wartości parametrów.

W ramach walidacji zewnętrznej modelu porównano dane oszacowane w modelu (liczba zakażeń COVID-19, liczba hospitalizacji z powodu COVID-19, liczba zajętych łóżek na oddziale intensywnej terapii pacjentów COVID-19, liczba zgonów z powodu COVID-19) z prognozami IHME oraz częściowymi danymi raportowanymi

przez MZ/NFZ. Zgodnie z przedstawionym zestawieniem oszacowań założenia związane z prognozami IHME pokrywają się raportowanymi danymi oficjalnymi.

W ramach analizy konwergencji, dokonano porównania modelu AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 3 publikacje *Jo 2022*, *Savinkina 2022* i *Wai 2022*, w których uwzględniono ocenianą interwencję w porównaniu do leczenia standardowego. We wszystkich analizach ICER przedstawiano jako oszczędności wynikające z uniknięcia hospitalizacji lub zgonu spowodowanego przez COVID-19. Wykonano dodatkowe wyszukiwanie uzupełniające na stronach internetowych agencji HTA. Odnaleziono 5 analiz ekonomicznych – CADTH 2022, HAS 2022, IQWiG 2022, NICE 2022 i TLV 2022. Z wymienionych, jedynie dokument NICE 2022 spełniał kryteria włączenia do analizy. Średni wynik ICER dla NIR/RIT vs. SoC u pacjentów z wysokim ryzykiem hospitalizacji wyniósł 4 439 funtów/QALY.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wątpliwość analityków Agencji budzi założenie wnioskodawcy o przedstawieniu analizy ekonomicznej w postaci porównania scenariusza istniejącego do nowego. W ramach scenariusza nowego założono, iż przeciętnie jedynie odsetek pacjentów będzie przyjmował lek Paxlovid. W celu sprawdzenia wpływu tego założenia na wyniki analizy ekonomicznej zmodyfikowano dane wejściowe tak, aby uwzględniały 100%-owe przyjmowanie leku w grupie interwencyjnej. Opisana zmiana spowodowała spadek ICUR w analizie podstawowej i w wariantach analizy wrażliwości.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIR/RIT+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze, niezależnie od rozpatrywanej perspektywy (NFZ i wspólnej) oraz uwzględnienia RSS.

Wyniki CUA dla okresu z dominującym wariantem Delta wykazały, że z perspektywy płatnika publicznego stosowanie terapii skojarzonej NIR/RIT+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NIR/RIT+SoC vs SoC wyniósł [redacted] bez RSS [redacted] z RSS. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki CUA wykazały, że z perspektywy wspólnej, stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł [redacted] bez RSS [redacted] z RSS. Wartość ICUR bez RSS znajduje się poniżej, progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, wartość ICUR dla wariantu uwzględniającego RSS [redacted] progu opłacalności.

Wyniki AE wnioskodawcy są oparte na wynikach badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Paxlovid w okresie dominacji wariantów wirusa SARS-CoV-2, innych niż aktualne (obecnie wśród szczepów COVID-19 dominują linie potomne wariantu Omicron XBB (URPL 2023, EMA 2023)).

Nie przetestowano wariantu w analizie wrażliwości uwzględniającego dane zbliżone do rzeczywistych, innych niż przedstawionych w ramach prognoz IHME (wyjściowe ryzyko hospitalizacji i zgonu). Dodatkowo, wartości dla prawdopodobieństw redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu infekcji wywołanej wariantem Omicron - takie podejście powinno być uwzględnione w analizie podstawowej.

Należy zwrócić uwagę, iż zakres wartości testowane dla alternatywnych odsetków hospitalizacji w populacji refundacyjnej nie pokrywa się z danymi dotyczącymi liczby hospitalizacji w populacji chorych na COVID-19 (dane z badania Aggarwal 2023 - 1,4%). Zmiana tych wartości może istotnie wpłynąć na końcowe wyniki analizy ekonomicznej. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

- w perspektywie płatnika publicznego [redacted] i [redacted] z RSS i bez RSS odpowiednio,
- w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted] z RSS i bez RSS odpowiednio.

Oszacowane wartości progowe [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

⁴ 175 926 zł/QALY

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej (prowadzące do zmiany wnioskowania, gdzie oceniana interwencja jest dominująca nad terapią standardową) mają alternatywne wartości dotyczące liczby hospitalizacji po leczeniu lekiem Paxlovid, wielkość populacji wyszczepionej, odsetek chorych wymagających leczenia na OIT, alternatywny scenariusz sytuacji epidemiologicznej oraz koszt osobodnia na OIT.

Głównym ograniczeniem danych uwzględnionych w AE wnioskodawcy jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Paxlovid w aktualnie dominujących wariantach wirusa SARS-CoV-2, wywołującego COVID-19. Aktualnie wśród szczepów COVID-19 dominują linie potomne wariantu Omicron XBB (URPL 2023, EMA 2023).

Istotnym ograniczeniem AE była również niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19 w kolejnych falach. Przyjęcie alternatywnych wartości powodowało rozrzut wyników względem analizy podstawowej. Wyniki przedstawione zostały w ramach analizy wrażliwości.

.Chorzy, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 zostali wykluczeni z badania EPIC-HR. W związku z tym skuteczność NIR+RIT u osób częściowo lub całkowicie zaszczepionych nie jest znana. Badanie EPIC-HR zostało przeprowadzone w okresie przed dominacją wariantu Omicron, dla którego spodziewa się potencjalnie lżejszy przebieg choroby, co wiąże się z niższą częstością hospitalizacji. Dodatkowym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest brak dostępnych danych z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Paxlovid w aktualnie dominujących wariantach wirusa SARS-CoV-2, wywołującego COVID-19. Aktualnie wśród szczepów COVID-19 dominują linie potomne wariantu Omicron XBB (URPL 2023, EMA 2023).

Ze względu na brak rzeczywistych danych populacyjnych dla aktualnie występujących wariantów SARS-CoV-2 oszacowania odsetka hospitalizacji związanych z COVID-19 obarczone są niepewnością. Alternatywne wartości dla warunków epidemiologicznych oraz skuteczności klinicznej leku Paxlovid zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości i zostały przedstawione w rozdziale 5.2.3 niniejszej AWA. Należy zwrócić uwagę, wyjściowe ryzyko hospitalizacji i zgonu przyjęte w scenariuszach zaproponowanych przez Wnioskodawcę nie odpowiada aktualnie dominującemu wariantowi szczepu SARS-CoV-2.

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie danych z badania, w którym oceniano hospitalizacje i zgon z powodu COVID-19 – (*Dryden-Peterson 2023*) oraz przyjęcie najniższej skuteczności leku Paxlovid w redukcji hospitalizacji (*Wong 2022*) i zgonów (*Arbel 2022*) z powodu COVID-19

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była: „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir), w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19) i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ +pacjent). W modelu przyjęto 2-letni horyzont czasowy (), wyniki przedstawione zostały w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego RSS i bez.

Lek Paxlovid (NIR/RIT) obecnie nie jest refundowany w Polsce. Podawano go w ramach hospitalizacji pacjentów oraz istniała możliwość przepisywania go pacjentów w ramach POZ. Lek dostarczany był przez Rządową Agencję Rezerw strategicznych.

Aktualnie dorośli pacjenci we wnioskowanym wskazaniu leczenia są tzw. leczeniem standardowym SoC (ang. *Standard of Care*). Terapię standardową stanowią leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, leki przeciwkaszlowe, budezonid wziewny w dawce 800 mcg, 2 razy dziennie (w przypadku osób starszych oraz osób z chorobami współtowarzyszącymi) oraz suplementacja D3.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze:

- istniejący, będący przedłużeniem aktualnej praktyki klinicznej zakłada brak finansowania produktu Paxlovid ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy chorzy otrzymują leczenie objawowe bez zastosowania leków przeciwwirusowych (SoC);
- nowy, zakładający finansowanie produktu leczniczego Paxlovid (NIR/RIT) w populacji wnioskowanej. Nowy scenariusz zakłada, że wnioskowana interwencja będzie stopniowo rozpowszechniać się w leczeniu COVID-19. Zgodnie z założeniem wnioskodawcy stosowanie NIR/RIT jest terapią dodaną do SoC, więc w scenariuszu nowym udział SoC się nie zmienia.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie liczebności populacji w AWB wnioskodawcy polegało na określeniu:

- rocznej liczby nowych potwierdzonych przypadków COVID-19 w populacji osób dorosłych;
- oszacowaniu rozpowszechnienia czynników ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19, określonych we wskazaniu refundacyjnym produktu Paxlovid, w populacji osób dorosłych;
- oszacowaniu rozpowszechnienia czynników ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19, określonych we 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.

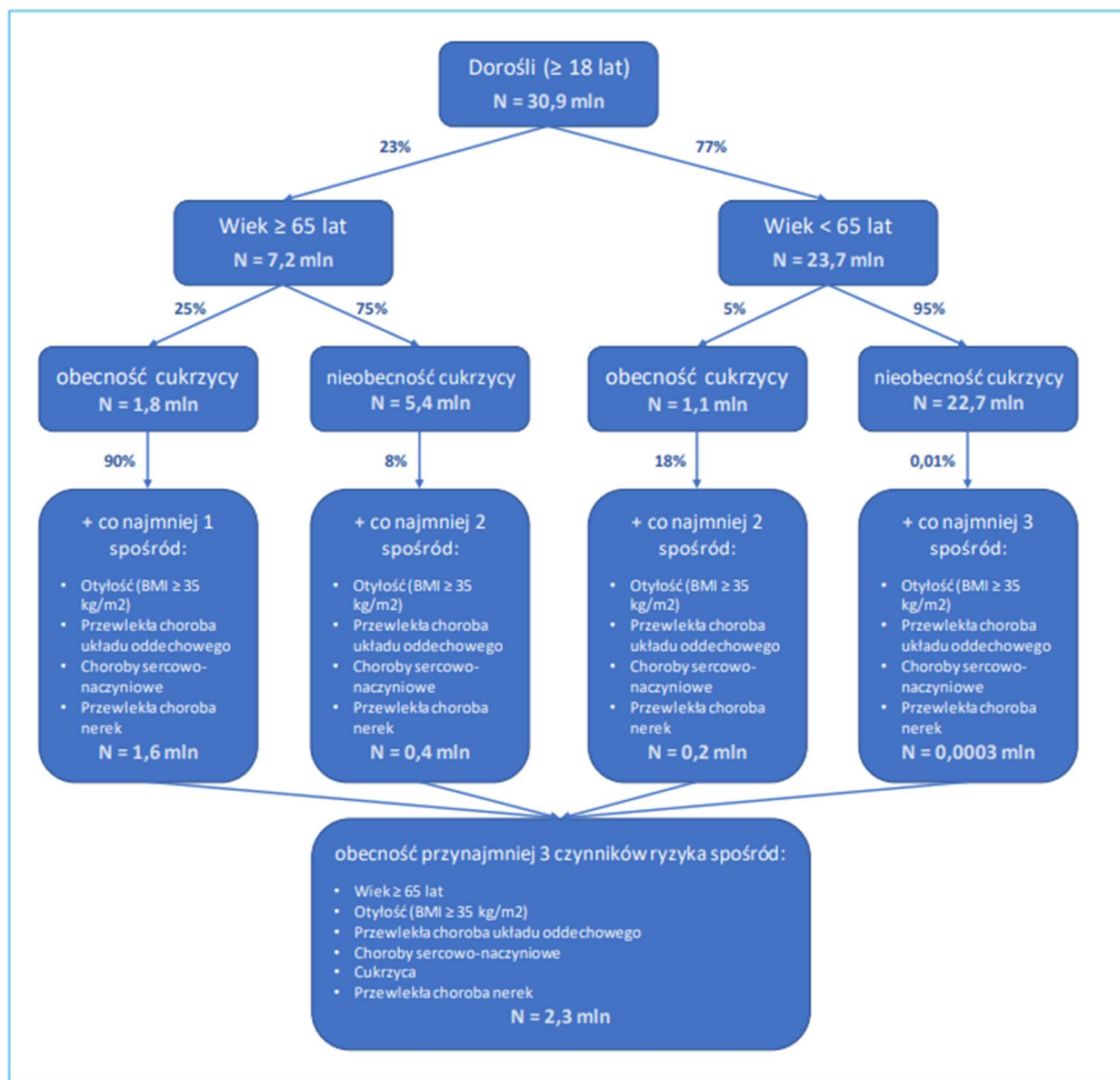
W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca, w celu oszacowania populacji wnioskowanej wykorzystał prognozy epidemiologiczne przygotowane przez IHME. Ostatnią aktualizację modelu przeprowadzono 15.12.2022 i obejmuje on okres od 4. lutego 2020 do 1. kwietnia 2023 roku. Wnioskodawca założył że owe prognozy w największym stopniu odpowiadały aktualnej sytuacji epidemicznej w Polsce. Przyjęto,

że przebieg epidemii COVID-19 będzie analogiczny do prognozowanego na okres 1. kwietnia 2022 – 31. marca 2023. Zgodnie ze zbiorem „Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19” założono, że 91,1% wszystkich zakażeń stanowią dorośli pacjenci.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego pacjenci, którzy mają być leczeni lekiem Paxlovid muszą spełniać jeden z trzech wymienionych poniżej kryteriów:

1. chorzy z obecnością przynajmniej 3 czynników ryzyka spośród następujących:
 - a. Wiek \geq 65 lat;
 - b. Otyłość ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$);
 - c. Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg stosowania codziennej terapii);
 - d. 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;
 - e. Cukrzyca;
 - f. Przewlekła choroba nerek;
2. chorzy z niedoborami odporności lub przewlekłym stosowaniem immunosupresantów:
 - a. Kortykosteroidy systemowe w dawce równoważnej $\geq 20 \text{ mg}$ prednizonu dziennie przez co najmniej 14 następujących po sobie dni w okresie ostatnich 30 dni;
 - b. Leki biologiczne, leki immunomodulujące lub przeciwnowotworowe w okresie ostatnich 90 dni;
3. chorzy z aktywnym nowotworem złośliwym.

Liczebność pacjentów spełniających kryterium pierwsze oszacowano na podstawie badania *Po/Senior2 2021* oraz opracowania GUS „Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r.”. Schemat przeprowadzonych obliczeń został przedstawiony poniżej.



Rysunek 5. Schemat oszacowania rozpowszechnienia czynników ryzyka zgodnie z kryterium refundacyjnym nr 1 dla produktu Paxlovid

Liczebność pacjentów spełniających kryterium 2. oszacowano na podstawie dwóch amerykańskich badań: *Harpaz 2016* oraz *Wallace 2021*, a także na podstawie raportów dotyczących pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności w Polsce (*PEX PNO 2017*, *PEX WNIO 2021*). Dodatkowo odliczono z populacji spełniającej drugie kryterium pacjentów z immunosupresją i ze stwierdzonym nowotworem.

Liczbę chorych z aktywnym nowotworem (kryterium refundacyjne nr 3) oszacowano na podstawie danych dot. chorobowości 5-letniej w 2018 roku w Polsce, przedstawionych w biuletynie KRN (*Wojciechowska 2020*).

Łącznie wnioskodawca oszacował, iż 10% wszystkich dorosłych pacjentów spełnia kryterium 1., 2. lub 3.

„Występująca w aktualnej sytuacji epidemicznej nadreprezentacja osób powyżej 65 r.ż. wśród potwierdzonych przypadków COVID-19, wynikająca najprawdopodobniej ze znacznie częstszego testowania w starszych grupach wiekowych, wynosi 64% (38%/23,2%-100%). W wariacie podstawowym założono, że zbliżony efekt będzie występował w populacji refundacyjnej (w której zdecydowaną większość stanowią osoby 65+), tj. założono, że udział populacji refundacyjnej w liczbie potwierdzonych przypadków COVID-19 wyniesie 16,4%, tj. 10% (udział populacyjny) × 164% (stosunek udziału w liczbie zachorowań do udziału populacyjnego)”.

Tabela 32. Parametry uwzględnione w analizie wnioskodawcy ograniczające liczebność populacji do liczebności populacji wnioskowanej

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	613 406	Prognoza IHME na okres 01.04.2022-31.03.2023
Udział dorosłych (18+) w liczbie potwierdzonych przypadków COVID-19	91,1%	„Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19”, okres od 01.04.2022
Udział dorosłych spełniający kryteria przedstawione we wniosku refundacyjnym	10%	PolSenior2 2021 Harpaz 2016 oraz Wallace 2021 KRN
Udział populacji refundacyjnej w liczbie potwierdzonych przypadków COVID-19	16,4%	„Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19”
chorzy bezobjawowi, nie wymagający tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19)	100%	z założenie własne
Liczba leczonych produktem Paxlovid w scenariuszu nowym		

Koszty

Dane kosztowe zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Wszystkie kategorie kosztów zawartych w analizach, ich wielkości oraz źródła danych, z których korzystano w AWB wnioskodawcy opisane zostały w rozdziale 9.1. AWB wnioskodawcy oraz w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	91 578	91 578
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	539,96	539,96	539,96	539,96
Koszty sumaryczne	539,96	539,96	539,96	539,96
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą:

- w wariancie bez RSS: [] w I roku, [] w II roku,
- w wariancie z RSS: [] w I roku i [] w II roku;

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	559,81	559,81	559,81	559,81
Koszty sumaryczne	559,81	559,81	559,81	559,81
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie wspólnej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego wspólnie z pacjentem. Wydatki te wyniosą:

- w wariancie bez RSS: [] w I roku, [] w II roku,
- w wariancie z RSS: [] w I roku i [] w II roku.

Wyniki dla wariantów minimalnych i maksymalnych zostały przedstawione w rozdziale 6.3.2 niniejszej AWA.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodny z Wytycznymi AOTMiT
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały przejęcia rynku przez lek Paxlovid zostały oparte o []

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku Paxlovid nie są wystarczające dla scenariusza przedstawionego w wariantcie maksymalnym analizy
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości dla 7 scenariuszy oraz przedstawiono warianty minimalne i maksymalne

Wnioskodawca jako ograniczenia wymienił wszystkie ograniczenia przedstawione w AE wnioskodawcy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W ramach pisma ws. wymagań minimalnych Agencja poprosiła wnioskodawcę o uzupełnienie analizy wrażliwości o scenariusz uwzględniający najwyższe wartości rozpowszechnienia przedmiotowej jednostki chorobowej w populacji Polski (szczyt pandemii tj. marzec-maj 2021 r.). W związku z wyjątkowym charakterem COVID-19 (pierwsza globalna pandemia w czasach nowożytnych), nieuwzględnienie historycznych skrajnych danych dla wartości parametrów dotyczących zachorowalności i rozpowszechnienia choroby w populacji Polski, zdaniem analityków Agencji, uniemożliwia wiarygodną ocenę wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika. Powyższa prośba została uwzględniona w uzupełnieniu analiz wnioskodawcy poprzez przedstawienie w ramach analizy wrażliwości scenariusza uwzględniającego epidemiologię zgodną z danymi na marzec-maj 2021 r.

Badanie EPIC-HR, na którym opierała się analiza podstawowa analizy wpływu na budżet, było prowadzone w okresie, w którym wariantem dominującym był wariant Delta (16 lipca 2021 – 9 grudnia 2021 r.), który charakteryzował się wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby w porównaniu do aktualnie dominujących wariantów (Omicron). Dodatkowo populację badania stanowili wyłącznie niezaszczepieni chorzy. W związku z tym, populacja w badaniu EPIC-HR nie odpowiada populacji polskiej, obecnie chorującej na COVID-19, więc wyniki obarczone są dużą niepewnością.

W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane dla pojedynczego pacjenta, zawarte w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE i AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono warianty skrajne, polegające na przyjęciu alternatywnych odsetków przejścia rynku przez Paxlovid. Odsetki dla wariantu minimalnego przyjęto na podstawie [redacted] aktualnej sytuacji epidemicznej. Odsetki dla wariantu maksymalnego przyjęto na podstawie [redacted]. W ramach analizy wrażliwości testowano m.in. wpływ wysokości ceny zbytu netto

leku Paxlovid, udział populacji docelowej w liczbie przypadków COVID-19, alternatywną sytuację epidemiczną (aktualną na okres 02.2021-01.2022) o alternatywne zużycie zasobów związanych z OIT.

Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie obejmujące proponowany instrument podziału ryzyka. Dodatkowo przedstawiono trzy scenariusze pochodzące z deterministycznej analizy wrażliwości wykonanej przez wnioskodawcę, najbardziej wpływające na wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Tabela 37. Wyniki dla wariantów maksymalnego, minimalnego oraz analizy wrażliwości dla wybranych scenariuszy – wyniki z uwzględnieniem wariantu z RSS oraz z perspektywy płatnika publicznego [mln zł]

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Podstawowy	Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz istniejący	539,96	539,96
	Wydatki inkrementalne	[redacted]	[redacted]
	Refundacja Paxlovid	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny Udziały: [redacted]	Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz istniejący	539,96	539,96
	Wydatki inkrementalne	[redacted]	[redacted]
	Refundacja Paxlovid	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny Udziały: [redacted]	Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz istniejący	539,96	539,96
	Wydatki inkrementalne	[redacted]	[redacted]
	Refundacja Paxlovid	[redacted]	[redacted]
Zużycie zasobów związanych z OIT – w oparciu o historyczne dane rzeczywiste	Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz istniejący	423,42	423,42
	Wydatki inkrementalne	[redacted]	[redacted]
	Refundacja Paxlovid	[redacted]	[redacted]
Koszt osobodnia na OiT zgodnie z alternatywnym oszacowaniem AOTMIT	Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz istniejący	605,35	605,35
	Wydatki inkrementalne	[redacted]	[redacted]
	Refundacja Paxlovid	[redacted]	[redacted]

[redacted]. Wszystkie wyniki dla każdego scenariusza zostały przedstawione w rozdziale 11.3 AWB wnioskodawcy.

Dodatkowo w ramach pisma będącego odpowiedzią wnioskodawcy na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono dwa warianty dla scenariusza, w którym uwzględniono szczytową sytuację epidemiczną w Polsce, tj. marzec-maj 2021. Warianty różnią się sposobem podejścia do kalkulacji pozostałych wskaźników, czyli hospitalizacji, zgonów i pobyków na OIT.

Tabela 38. Wyniki dla wariantów dodatkowych analizy wrażliwości dla wybranych scenariuszy – wyniki z uwzględnieniem wariantu z RSS oraz z perspektywy płatnika publicznego [mln zł]

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
podstawowy	Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]

	Scenariusz istniejący	539,96	539,96
	Wydatki inkrementalne		
Wariant 1 Liczby hospitalizacji (w tym osobodni na OiT), zgonów (w tym dla populacji refundacyjnej) przyjęto z okresu odpowiadającego danym dot. zachorowalności (03.2021-02.2022); w wariantcie tym przyjęto ponadto, że (zgodnie z danymi NFZ, w okresie najwyższej zachorowalności nie obserwowano nadreprezentacji zachorowań w grupach wysokiego ryzyka – 65+ i 75+)	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący	1 971,64	1 971,64
	Wydatki inkrementalne		
Wariant 2 Liczby hospitalizacji (w tym osobodni na OiT), zgonów (w tym dla populacji refundacyjnej) wyznaczono przy założeniu takich samych prawdopodobieństw hospitalizacji / zgonów / przyjęcia na ICU jak w analizie podstawowej (tj. zgodnie z przebiegiem pandemii podczas dominacji wariantu Omikron); innymi słowy, liczbę hospitalizacji / zgonów / osobodni na ICU zwiększano względem wariantu podstawowego proporcjonalnie do wzrostu liczby zachorowań	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący	2 129,52	2 129,52
	Wydatki inkrementalne		

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że NIR/RIT, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowane w ramach refundacji aptecznej, w ramach nowej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej bez względu na zastosowanie RSS. Głównym ograniczeniem BIA była niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19 w kolejnych falach oraz zastosowanie wskaźników hospitalizacji i zgonów w COVID-19 na podstawie dostępnych danych dla grupy wiekowej ≥ 65 r.ż dla całej populacji wnioskowanej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją 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 wykazu leków dostępnych w aptece na receptę”.

Proponowany mechanizm polega na

Prognoszowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku wprowadzenia zakładanego rozwiązania wynosi rocznie. Oszczędności wykazane w analizie umożliwią pokrycie kosztów związanych z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej w całym horyzoncie analizy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Paxlovid (nirmatrelwir/rytonawir) we wskazaniu COVID-19 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.06.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych COVID-19, Paxlovid, nirmatrelwir/rytonawir. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść kliniczną płynącą z zastosowania leku Paxlovid u chorych pacjentów oraz opłacalność ekonomiczną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Paxlovid (nirmatrelwir/rytonawir)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	Nirmatrelwir w skojarzeniu z rytonawirem jest zalecany jako opcja leczenia COVID-19 u dorosłych, w przypadku gdzie dorosły pacjent: <ul style="list-style-type: none"> • nie wymaga tlenoterapii; • należy do grupy ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Dowody kliniczne wskazują na dodatkową korzyść kliniczną w leczeniu COVID-19 w porównaniu do terapii standardowej. Rekomendacja stosowania skojarzenia oparta jest również na opłacalności stosowania terapii, względem przewidzianych zasobów NHS.
SMC 2023	SMC zaleca stosowanie leku Paxlovid w ograniczonym użytkowaniu, tj. u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19
AWMSG 2022	Wyłączone z oceny ze względu na prowadzoną ocenę w NICE
NCPE 2022	NCPE nie rekomenduje wykonania pełnej analizy HTA. Rekomenduje nie rozpatrywać leku Paxlovid do wprowadzenia leku do refundacji z zaproponowaną ceną przez wnioskodawcę
CADTH 2022	Zaleca się stosowanie u pacjentów dorosłych z łagodną do umiarkowanej postacią COVID-19 oraz klasyfikowanych jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (CADTH 2022). Dodatkowo podzielono pacjentów na trzy podkategorie ze względu na największe ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i na potencjalne największe korzyści zdrowotne, płynące ze stosowania leku Paxlovid
HAS 2022	HAS zaleca refundację leku Paxlovid w leczeniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
Zorginstituut 2022	Zorginstituut zaleca refundację leku Paxlovid w leczeniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
IQWIG 2022	IQWIG zaleca refundację leku Paxlovid w leczeniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. G-Ba wydało decyzję o refundacji Paxlovid w ocenianej przez IQWIG populacji.
DHAC 2023	DHAC (Australia) zaleca refundację leku Paxlovid w leczeniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
Pharmac 2023	Pharmac (Nowa Zelandia) zaleca refundację leku Paxlovid w leczeniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bulgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Paxlovid jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi . Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Podstawowym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Paxlovid w aktualnie dominujących wariantach wirusa SARS-CoV-2, wywołującego COVID-19. Aktualnie wśród szczepów COVID-19 dominują linie potomne wariantu Omicron XBB (URPL 2023, EMA 2023).

Badanie EPIC-HR było prowadzone w okresie, w którym wariantem dominującym był wariant Delta (16 lipca 2021 – 9 grudnia 2021 r.), który charakteryzował się wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby w porównaniu do aktualnie dominujących wariantów (Omicron). Dodatkowo populację badania stanowili wyłącznie niezaszczepieni chorzy. W związku z tym, populacja w badaniu EPIC-HR nie odpowiada populacji polskiej, obecnie chorującej na COVID-19, więc wyniki obarczone są dużą niepewnością.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.04.2023, znak PLR.4500.248.2023.3.WMO (data wpływu do AOTMiT 14.04.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Paxlovid, Nirmatrelvirum + Ritonawirum, Tabletki powlekane, 150 mg + 100 mg, 30, tabl. (20 tabl z nirmatrelwirem + 10 tabl. z rytowanawirem), GTIN: 05415062386538**

we wskazaniu:

Leczenie choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) (potwierdzonej zarejestrowanym testem PCR lub antygenowym) u objawowych (rozpoczęcie leczenia w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów) pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19), i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, definiowane jako:

- 4) obecność przynajmniej 3 czynników ryzyka spośród następujących:
 - Wiek ≥ 65 lat;
 - Otyłość ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$);
 - Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg stosowania codziennej terapii);
 - Choroby sercowo-naczyniowe:
 - zawał serca;
 - udar;
 - przemijający epizod niedokrwienności (TIA);
 - niewydolność serca;
 - dławica piersiowa;
 - kardiomiopatia;
 - stan po:
 - ✓ pomostowaniu aortalno-wieńcowym;
 - ✓ przezskórnej interwencji wieńcowej;
 - ✓ endarterektomii tętnicy szyjnej;
 - ✓ pomostowaniu aorty;
 - Cukrzyca;
 - Przewlekła choroba nerek;

lub

- 5) Rozpoznanie niedoboru odporności lub przewlekłe stosowanie immunosupresantów:
 - Kortykosteroidów systemowych w dawce równoważnej $\geq 20 \text{ mg}$ prednizonu dziennie przez co najmniej 14 następujących po sobie dni w okresie ostatnich 30 dni;
 - Leków biologicznych, leków immunomodulujących lub przeciwnowotworowych w okresie ostatnich 90 dni;

lub

- Aktywny nowotwór złośliwy.

Alternatywne technologie medyczne

Jak komparator w analizach farmako-ekonomicznych wnioskodawcy uwzględniono najlepsze leczenie standardowe (SoC, ang. *standard of care*), składająca się z:

- budezonid w formie wziewnej;
- leki przeciwgorączkowe;
- leki przeciwkaszlowe;
- leki przeciwbólowe;
- witamina D3;

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do AKL wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (badanie rejestracyjne), w którym przeprowadzono porównanie NIR+RIT z SoC + PBO (EPIC-HR).

W AKL uwzględniono również wyniki 19 badań obserwacyjnych:

- 13 badań obserwacyjnych z właściwą grupą kontrolną (14 publikacji): *Arbel 2022, Dryden-Peterson 2023, Ganatra 2022, Gentry 2023, Hashash 2022, Liu 2023, Najjar-Debbiny 2022, Park 2022, Shah 2022* (publikacje *Shah 2022 i Shah 2023*), *Wai 2023, Wong 2022, Wong 2023, Yip 2022*;
- 6 badań obserwacyjnych bez właściwej grupy kontrolnej / pojedynczych kohort (6 publikacji): *Bruno 2022, Gentile 2022, Malden 2022, Ranganath 2022, Razonable 2022, Tiseo 2022*.

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki: 4 przeglądów systematycznych z metaanalizą, których celem była ocena skuteczności terapii NIR+RIT przeciwko COVID-19 w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego (SoC) i placebo: *Amani 2022, Cheema 2023, Reis 2022 i Zheng 2023* oraz 4 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: *Akinosoglou 2022, Chourasia 2023, Focosi 2023 i Lai 2022*.

Wyniki przedstawione we wszystkich powyższych publikacjach są w większości zgodne. U pacjentów leczonych za pomocą Paxlovid w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego, wykazano IS różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla większości analizowanych punktów końcowych.

W ramach analizy pierwszorzędowego punktu końcowego z badania EPIC-HR: „*Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni*”, w grupie NIR+RIT wystąpił on u 5 chorych (0,72%), natomiast w grupie placebo u 44 pacjentów (6,45%), bezwzględna redukcja ryzyka wynosi: RD = 5,81% (95% CI: 3,84; 7,78), $p < 0,001$, a względna redukcja ryzyka wynosi: 88,9% (RR = 0,10 [95% CI: 0,04; 0,27], NNT = 18 [95% CI: 14; 27]). W grupie placebo odnotowano 9 zgonów (1,32%) i żadnego w NIR+RIT: RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,87); $p = 0,0402$; NNT = 76 (95% CI: 46; 239). Wszystkie wykazane różnice są istotne statystycznie.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu EPIC-HR dla analizy powyższego PK w populacji mITT1, która jest najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. W grupie NIR+RIT u 8 chorych (0,77%) wystąpiła hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, natomiast w grupie placebo u 66 pacjentów (6,31%), bezwzględna redukcja ryzyka wynosi: RD = 5,62% (95% CI: 4,03; 7,21), $p < 0,001$, a względna redukcja ryzyka wynosi: 87,8% (RR = 0,12 [95% CI: 0,06; 0,24], $p < 0,0001$, NNT = 19 [95% CI: 15; 26]). W grupie placebo odnotowano 12 zgonów (1,15%) i żadnego w NIR+RIT: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,67), $p = 0,0255$, NNT = 88 (95% CI: 55; 211). Wszystkie wykazane różnice w populacji mITT są istotne statystycznie.

Podobne wyniki uzyskano dla pozostałych analizowanych w badaniu EPIC-HR punktów końcowych. Terapia za pomocą Paxlovid była istotnie statystycznie lepsza od najlepszego leczenia standardowego dla m.in: trwałego złagodzenia i ustąpienia objawów docelowych COVID-19, ilości wizy lekarskich związanych z COVID-19 i wiremii SARS-CoV-2. Podobne wyniki uzyskano w uwzględnionych w AKL wnioskodawcy badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną. Również wnioski z uwzględnionych przeglądów systematycznych są zgodne z wynikami uzyskanymi w powyższych badaniach klinicznych.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa z badania EPIC-HR wykazała występowanie IS różnic na korzyść wnioskowanej interwencji dla następujących PK z kategorii zdarzenia niepożądane: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, zgony, zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs.

W ramach analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych z badania EPIC-HR wykazano występowanie IS różnic na korzyść NIR+RIT dla następujących PK z kategorii TEAEs: zakażenia i zarażenia ogółem, zaostrzenie COVID-19, zapalenie płuc związane z COVID-19, zapalenie płuc. Jednocześnie w badaniu EPIC-HR wykazano występowanie IS różnic na korzyść PBO względem NIR+RIT dla następujących PK z kategorii TEAEs: biegunka, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia smaku.

Powyższe wyniki dla analizy bezpieczeństwa z badania EPIC-HR są zgodne z wynikami z badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, najczęstszymi działaniami niepożądanymi wskazanymi w ChPL Paxlovid oraz informacjami z baz danych: FAERS (FDA), EudraVigilance (EMA) oraz VigAccess (WHO).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir), w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19) i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.” Jako technikę analityczną wnioskodawca przyjął analizę kosztów użyteczności (CUA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie NIR/RIT+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NIR/RIT+SoC vs SoC wyniósł [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się [redacted] proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od uwzględnienia proponowanego RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie wspólnej stosowanie NIR/RIT+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NIR/RIT+SoC vs SoC wyniósł [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się [redacted] proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od uwzględnienia proponowanego RSS.

W ramach analizy ekonomicznej dodatkowo przedstawiono wyniki dla modelu dożywotniego – przedstawiono je w rozdziale 5.2.1 niniejszej AWA.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

- w perspektywie płatnika publicznego [redacted] i [redacted] z RSS i bez RSS odpowiednio,
- w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted] z RSS i bez RSS odpowiednio.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badanie EPIC-HR porównujące skuteczność kliniczną stosowania NIR/RIT+SoC względem PLC+SoC – brak aktywnego komparatora).

W ramach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przejście alternatywnych wartości dla kosztów leku Paxlovid oraz alternatywne wartości przyjęte dla liczby hospitalizacji w ramieniu interwencji. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przejście alternatywnego oszacowania ryzyka hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej oraz przyjęcie alternatywnych wartości dla zużycia zasobów związanych z OIT. W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (175 926 zł/QALY) wynosi [redacted] w wariancie z RSS w obu perspektywach.

Dodatkowym istotnym ograniczeniem AE była również niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19 w kolejnych falach. Przyjęcie alternatywnych wartości powodowało rozrzut wyników względem analizy podstawowej. Wyniki przedstawione zostały w ramach analizy wrażliwości.

Nie przetestowano wariantu w analizie wrażliwości uwzględniającego dane zbliżone do rzeczywistych, innych niż przedstawionych w ramach prognoz IHME (wyjściowe ryzyko hospitalizacji i zgonu). Dodatkowo, wartości dla prawdopodobieństw redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu infekcji wywołanej wariantem Omicron - takie podejście powinno być uwzględnione w analizie podstawowej.

Należy zwrócić uwagę, iż zakres wartości testowane dla alternatywnych odsetków hospitalizacji w populacji refundacyjnej nie pokrywa się z danymi dotyczącymi liczby hospitalizacji w populacji chorych na COVID-19 (dane z badania Aggarwal 2023 - 1,4%). Zmiana tych wartości może istotnie wpłynąć na końcowe wyniki analizy ekonomicznej.

⁵ 175 926 zł/QALY

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie danych z badania, w którym oceniano hospitalizacje i zgon z powodu COVID-19 – (Dryden-Peterson 2023) oraz przyjęcie najniższej skuteczności leku Paxlovid w redukcji hospitalizacji (Wong 2022) i zgonów (Arbel 2022) z powodu COVID-19

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była: „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir), w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19) i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19”.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą:

- w wariantcie bez RSS: w I roku, w II roku,
- w wariantcie z RSS: w I roku i w II roku.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie wspólnej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego wspólnie z pacjentem. Wydatki te wyniosą:

- w wariantcie bez RSS: w I roku, w II roku,
- w wariantcie z RSS: w I roku i w II roku.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na zmianę wyników względem analizy podstawowej miało uwzględnienie alternatywnego oszacowania kosztu osobodnia na oddziale intensywnej terapii (zgodnie z oszacowaniami AOTMiT) oraz zużycie zasobów związanych z oddziału intensywnej terapii – w oparciu o historyczne dane rzeczywiste.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść kliniczną płynącą z zastosowania leku Paxlovid u chorych pacjentów oraz opłacalność ekonomiczna.

Uwagi dodatkowe

Brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Akinosoglou 2022	Akinosoglou K, Schinas G, Gogos. Oral Antiviral Treatment for COVID-19: A Comprehensive Review on Nirmatrelvir/Ritonavir. <i>Viruses</i> 2022; 14(11)
Aggarwal 2023	Neil R Aggarwal, Kyle C Molina, et al., Real-world use of nirmatrelvir–ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: a retrospective cohort study, <i>Lancet Infect Dis</i> 2023; 23: 696–705, 2023 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00011-7
Amani 2022	Amani B, Amani . Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: a rapid review and meta-analysis. <i>J Med Virol</i> 2022
Anderson 2022	Anderson A S, Caubel P, Rusnak J . Nirmatrelvir-Ritonavir and Viral Load Rebound in Covid-19. <i>New England Journal of Medicine</i> 2022; 387(11):1047-1049
Arbel 2022	Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, Friger M, Waxman JG, Da-gan N, Balicer R, Ben-Shlomo Y, Peretz A, Yaron S, Serby D, Hammerman A, Netzer D. Nirma-trelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Sep 1;387(9):790-798.
Bruno 2022	Bruno G, Giotta M, Perelli S, De Vita G, Bartolomeo N, Buccoliero G . Early Access to Oral Antivirals in High-Risk Outpatients: Good Weapons to Fight COVID-19. <i>Viruses</i> 2022; 14(11).
Cheema 2023	Cheema H A, Jafar U, Sohail A, Shahid A, Sahra S, Ehsan M, Athar F, Shah J, Sah . Nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. <i>J Med Virol</i> 2023
Chourasia 2023	Chourasia P, Maringanti B S, Edwards-Fligner M, Gangu K, Bobba A, Sheikh A B, Shekhar. Paxlovid (Nirmatrelvir and Ritonavir) Use in Pregnant and Lactating Woman: Current Evidence and Practice Guidelines-A Scoping Review. <i>Vaccines (Basel)</i> 2023; 11(1)
Dryden-Peterson 2023	Dryden-Peterson S, Kim A, Kim A Y, Caniglia E C, Lennes I T, Patel R, Gainer L, Dutton L, Donahue E, Gandhi R T, Baden L R, Woolley A . Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. <i>Ann Intern Med</i> 2023; 176(1):77-84.
Focosi 2023	Focosi D, McConnell S, Shoham S, Casadevall A, Maggi F, Antonelli. Nirmatrelvir and COVID-19 development, pharmacokinetics, clinical efficacy, resistance, relapses, and pharmacoconomics. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2023; 61(2):106708
Ganatra 2022	Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, McQuillen DP, Wachter RM, Sax P. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. <i>Clin Infect Dis</i> 2022.
Gentile 2022	Gentile I, Scotto R, Schiano Moriello N, Pinchera B, Villari R, Trucillo E, Ametrano L, Fusco L, Castaldo G, Buonomo A R, Federico li Covid Tea. Nirmatrelvir/Ritonavir and Molnupiravir in the Treatment of Mild/Moderate COVID-19: Results of a Real-Life Study. <i>Vaccines (Basel)</i> 2022; 10(10).
Gentry 2023	Gentry C A, Nguyen P, Thind S K, Kurdgelashvili G, Williams R . Characteristics and outcomes of US Veterans at least 65 years of age at high risk of severe SARS-CoV-2 infection with or without receipt of oral antiviral agents. <i>J Infect</i> 2023
Hammond 2022	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hen-drick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak J. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. <i>N Engl J Med</i> 2022; 386(15):1397-1408
Hammond 2022_abst1	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et. al. 1156. Sustained Alleviation and Resolution of Targeted COVID-19 Symptoms with Nirmatrelvir/Ritonavir versus Placebo, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , Volume 9, Issue Supplement_2, December 2022, ofac492.994, https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.994 [abstrakt + poster].
Hammond 2022_abst2	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et. al. 786. Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir versus Placebo on COVID-19–Related Hospitalizations and Other Medical Visits, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , Volume 9, Issue Supplement_2, December 2022, ofac492.047, https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.047 [abstrakt + prezentacja].
Hashash 2022	Hashash J G, Desai A, Kochhar G S, Farraye F . Efficacy of Paxlovid and Lagevrio for COVID-19 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Propensity-Matched Study. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2022.

Lai 2022	Lai CC., Wang Y-H., Chen K-H., 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
Liu 2023	Liu T H, Wu J Y, Huang P Y, Tsai Y W, Lai C . The effect of nirmatrelvir plus ritonavir on the long-term risk of epilepsy and seizure following COVID-19: A retrospective cohort study including 91,528 patients. J Infect 2023.
Malden 2022	Malden DE, Hong V, Lewin BJ, Ackerson BK, Lipsitch M, Lewnard JA, Tartof S. Hospitalization and Emergency Department Encounters for COVID-19 After Paxlovid Treatment - California, December 2021-May 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71(25):830-833.
Najjar-Debbiny 2022	Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, Goldstein LH, Saliba. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. Clin Infect Dis 2022.
Park 2022	Park J J, Lee J, Seo Y B, Na S . Nirmatrelvir/Ritonavir Prescription Rate and Outcomes in Coronavirus Disease 2019: A Single Center Study. Infect Chemother 2022; 54(4):757-764.
Ranganath 2022	Ranganath N, O'Horo JC, Challenger DW, Tulledge-Scheitel SM, Pike ML, Michael O'Brien R, Razonable RR, Shah . Rebound Phenomenon after Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment of Coronavirus Disease-2019 in High-Risk Persons. Clin Infect Dis 2022.
Razonable 2022	Razonable R R, O'Horo J C, Hanson S N, Arndt R F, Speicher L L, Seville T A, Hall S T, Pike M L, Heyliger A, Larsen J J, Ganesh R, Tulledge-Scheitel S . Comparable Outcomes for Bebtelovimab and Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir Treatment in High-Risk Patients With Coronavirus Disease-2019 During Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 BA.2 Omicron Epoch. J Infect Dis 2022; 226(10):1683-1687
Reis 2022	Reis S, Metzendorf M I, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. Cochrane Data-base Syst Rev 2022; 9(9):Cd015395
Shah 2022	Shah M M, Joyce B, Plumb I D, Sahakian S, Feldstein L R, Barkley E, Paccione M, Deckert J, Sandmann D, Gerhart J L, Hagen M . Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71(48):1531-1537.
Shah 2023	Shah M M, Joyce B, Plumb I D, Sahakian S, Feldstein L R, Barkley E, Paccione M, Deckert J, Sandmann D, Gerhart J L, Hagen M . Paxlovid associated with decreased hospitalization rate among adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. Am J Transplant 2023; 23(1):150-155.
Tiseo 2022	Tiseo G, Barbieri C, Galfo V, Occhineri S, Matucci T, Almerigogna F, Kalo J, Sponga P, Cesaretti M, Marchetti G, Forniti A, Caroselli C, Ferranti S, Pogliaghi M, Polidori M, Fabiani S, Verdenelli S, Tagliaferri E, Riccardi N, Suardi L R, Carmignani C, Batini S, Puccetti L, Iapoce R, Menichetti F, Falcone . Efficacy and Safety of Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir, and Remdesivir in a Real-World Cohort of Outpatients with COVID-19 at High Risk of Progression: The PISA Outpatient Clinic Experience. Infectious Diseases and Therapy 2022.
Wai 2023	Wai A K, Chan C Y, Cheung A W, Wang K, Chan S C, Lee T T, Luk L Y, Yip E T, Ho J W, Tsui O W, Cheung K W, Lee S, Tong C K, Yamamoto T, Rainer T H, Wong E . Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. Lancet Reg Health West Pac 2023; 30:100602.
Wong 2023	Wong G L H, Hui V W K, Yip T C F, Lui G C Y, Hui D S C, Wong V W . Minimal Risk of Drug-Induced Liver Injury With Molnupiravir and Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir. Gastroenterology 2023; 164(1):151-153.
Yip 2022	Yip TCF, Lui GCY, Lai MSM, Wong VWS, Tse YK, Ma BHM, Hui E, Leung MK, Chan HLY, Hui DSC, Wong GL. Impact of the use of oral antiviral agents on the risk of hospitalization in community COVID-19 patients. Clin Infect Dis 2022.
Zheng 2023	Zheng Q, Ma P, Wang M, Cheng Y, Zhou M, Ye L, Feng Z, Zhang. Efficacy and safety of Paxlovid for COVID-19:a meta-analysis. Journal of Infection 2023; 86(1):66-117
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
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
CADTH 2023	CADTH Drug Implementation Advice Nirmatrelvir and Ritonavir (Paxlovid)
DHAC 2023	Updated eligibility for oral COVID-19 treatments

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. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2022 Dec;28(12):1578-1590
g-BA 2023	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)
HAS 2022	TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 6 APRIL 2022, PF-07321332 / ritonavir PAXLOVID 150 mg/100 mg film-coated tablets First assessment
IDSA 2021/2023	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
NICE 2023	Casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, sotrovimab and tocilizumab for treating COVID-19, 2023
PTELChZ 2022	Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielowicz D, Mastalerz-Migas A, Owczuk R, Parczewski M, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Tomaszewicz K, Zarębska-Michaluk D. Zalecenia 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
SMC 2023	casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, sotrovimab and tocilizumab for treating COVID-19
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
ZN 2022	GVS-advies nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)

Pozostałe publikacje

	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Paxlovid	(05.2023)
ChPL Paxlovid	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_pl.pdf				
Flisiak 2020	R. Flisiak, A. Horban, J. Jaroszewicz, D. Kozielowicz, M. Pawłowska, M. Parczewski, A. Piekarska, K. Tomaszewicz, D. Zarębska-Michaluk. (2020). Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, wersja 24-03-2020				
Nowakowska 2020	E. Nowakowska, S. Sulimiera Michalak. (2020). Covid-19 – choroba wywołana zakażeniem wirusem sars-cov-2 globalnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego. <i>Postępy mikrobiologii – Advancements of microbiology</i> 2020, 59, 3, 227–236 DOI: 10.21307/PM-2020.59.3.16				
Rymer 2020	Rymer W.: Następstwa zdrowotne COVID-19 i nowe warianty SARS-CoV-2. <i>Med. Prakt.</i> , 2021; 1: 97–103				
Welz 2020	A. Welz, A. Breś-Targowska. (2020). Koronawirus – aktualny problem medyczny i społeczny. ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)				
Zhejiang 2020	Podręcznik prewencji i leczenia COVID-19. (2020). The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Dostęp: https://nil.org.pl/aktualnosci/4563-podrecznik-prewencji-i-leczenia-covid-19				
Bager 2022	Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, Stegger M, Legarth R, Møller CH, Skov RL, Valentiner-Branth P, Voldstedlund M, Fischer TK, Simonsen L, Kirkby NS, Thomsen MK, Spiess K, Marving E, Larsen NB, Lillebaek T, Ullum H, Mølbak K, Krause TG; Omicron-Delta study group. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2022 Jul;22(7):967-976. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00154-2. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35468331; PMCID: PMC9033212.				
Nyberg 2022	Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, Hinsley W, Bernal JL, Kall M, Bhatt S, Blomquist P, Zaidi A, Volz E, Aziz NA, Harman K, Funk S, Abbott S; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium; Hope R, Charlett A, Chand M, Ghani AC, Seaman SR, Dabrera G, De Angelis D, Presanis AM, Thelwall S. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. <i>Lancet.</i> 2022 Apr 2;399(10332):1303-1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35305296; PMCID: PMC8926413.				
Ward 2022	Ward IL, Bermingham C, Ayoubkhani D, Gethings OJ, Pouwels KB, Yates T, Khunti K, Hippisley-Cox J, Banerjee A, Walker AS, Nafilyan V. Risk of covid-19 related deaths for SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) compared with delta (B.1.617.2): retrospective cohort study. <i>BMJ.</i> 2022 Aug 2;378:e070695. doi: 10.1136/bmj-2022-070695. PMID: 35918098; PMCID: PMC9344192.				

Twohig 2022 Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022: 35–42

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu COVID-19, [REDACTED], Kraków 2023;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu COVID-19, [REDACTED], Kraków 2023;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu COVID-19, [REDACTED], Kraków 2023;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu COVID-19, [REDACTED], Kraków 2023;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Paxlovid stosowanego w leczeniu COVID-19, [REDACTED], Kraków 2023;
- Załącznik 6. Odpowiedzi na ocenę zgodności z wymaganiami minimalnymi i uzupełnienie analiz – załącznik do pisma Pfizer nr 135/09/06/2023/AP/H&V z dnia 09.06.2023 r.