

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.0.9.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir+rytonawir) w ramach refundacji aptecznej, we wskazaniu: COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Przemysław Mitkowski

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir+rytonawir) w ramach refundacji aptecznej, we wskazaniu: COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

~~dotyczącego:~~

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Przemysław Mitkowski: Honoraria (wykłady), udział w pracach grup doradczych: PFIZER

⁵ niepotrzebne skreślić

.....
.....
.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.2., strona 15	<p>Bezspornie wariant omikron powoduje około 5-krotnie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do wariantu delta. Niemniej w dalszym ciągu złe rokowanie dotyczy w szczególności pacjentów po 65 roku życia (Ward, I.L et al. 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, 378, e070695, doi:10.1136/bmj-2022-070695). Zgodnie z danymi gromadzonymi przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w ramach bazy SARSTer (dane chorych poddanych hospitalizacji w wyniku ciężkiego przebiegu COVID-19), u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 obserwowano występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego: u 65,9% nadciśnienie tętnicze, u 27,1% chorobę niedokrwienną serca, u 30,2% inne choroby układu krążenia. Śmiertelność wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 w okresie dominacji wariantu omikron utrzymywała się wciąż na wysokim poziomie i wynosiła około 9%. Śmiertelność u pacjentów znacząco obciążonych czynnikami ryzyka (wiek, zmiany obrazowe w płucach, choroba towarzysząca, SpO₂ <90%) przekroczyła 30% (Program badawczy SARSTer. http://www.pteilchz.org.pl/informacje/sarster/. Dane za okres 1 lipca 2022 – 30 marca 2023 nie zostały jeszcze opublikowane). Śmiertelność związana z infekcją wariantem omikron jest spowodowana przede wszystkim niewydolnością oddechową. Niemniej spadek saturacji prowadzi również do zaostrzenia choroby współistniejącej – np. choroby niedokrwiennej serca i niewydolności serca. Analizując konsekwencje COVID-19 należy wyróżnić long-COVID oraz zaostrzenie przebiegu chorób przewlekłych. W porównaniu z brakiem ponownej infekcji, reinfekcja przyczyniła się do zwiększenia ryzyka zgonu, hospitalizacji i innych następstw, w tym sercowo-naczyniowych (Bowe, B.; Xie, Y.; Al-Aly, Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. <i>Nature Medicine</i> 2022, 28, 2398-2405, doi:10.1038/s41591-022-02051-3).</p> <p>Bezspornie prawdziwa jest teza, że „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)”. Niemniej chociaż w Polsce szczepienie podstawowe przeciw COVID-19 przyjęła znacząca część społeczeństwa (poziom wyszczepienia u osób dorosłych wynosi 66,9%) to niestety przyjęcie dawek przypominających dotyczyło znacznie mniejszego odsetka populacji - około 40% osób dorosłych przyjęło pierwszą dawkę przypominającą i niestety tylko 9% drugą dawkę przypominającą!!! Powtarzanie szczepień przeciw COVID-19 pozostaje istotne ze względu na stopniowe zmniejszanie się poziomu surowiczych przeciwciał z upływem czasu od ostatniej przyjętej dawki szczepionki i tym samym wzrastającą wrażliwość na infekcję (European Centre for Disease Prevention and Control. https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews; Nehlmeier, I. et al. Host cell entry and neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 XBB.1.16 lineage. <i>Cellular & Molecular Immunology</i> 2023, doi:10.1038/s41423-023-</p>

	01030-z; Uraki, R. et al. Humoral immune evasion of the omicron subvariants BQ.1.1 and XBB. Lancet Infect Dis 2023, 23, 30-32, doi:10.1016/s1473-3099(22)00816-7).
4.3., strona 51	„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)”. Wydaje się jednak, że podstawowy mechanizm działania preparatu nirmatrelwir/rytonawir polegający na specyficznej aktywności nirmatrelwiru w kierunku hamowania aktywności proteazy M wirusa SARS-CoV-2. Zahamowanie aktywności Mpro prowadzi do zablokowania cyklu rozwojowego wirusa SARS-CoV-2 oraz zatrzymania procesu jego replikacji. Proteaza Mpro jest atrakcyjnym celem terapii przeciwwirusowych nie tylko ze względu na istotną funkcję pełnioną w cyklu rozwojowym wirusa, ale również z powodu wysokiego poziomu konserwacji ewolucyjnej pomiędzy różnymi przedstawicielami rodziny Coronaviridae (w tym MERS oraz SARS-CoV-1). W badaniach in vitro wykazano, że nirmatrelwir wykazuje aktywność względem zarówno pierwotnego, jak również późniejszych wariantów wirusa SARS-CoV-2 (w tym wariantów XBB) (Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):89-91. doi: 10.1056/NEJMc2214302). Ponadto wyniki badań obserwacyjnych po wprowadzeniu do obrotu preparatu nirmatrelwir/rytonawir dowodzą jego wysokiej skuteczności zarówno u osób zaszczepionych jak i niezaszczepionych (Petraakis V. i wsp.: The Antiviral Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir during COVID-19 Pandemic Real-World Data. Viruses. 2023 Apr 16;15(4):976; Lewnard J.A. i wsp.: Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system. Lancet Infect Dis. 2023 Jul;23(7):806-815; Dryden-Peterson S. I wsp.: Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 2023 Jan;176(1):77-84; Ganatra S. i wsp.: Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Nonhospitalized Vaccinated Patients With Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2023 Feb 18;76(4):563-572).

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.