

**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 Konflikty 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 Konflikty 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:Brygida Kwiatkowska.....
.....

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:

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 do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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:

X **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.

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.2. Problem zdrowotny	<p>Chociaż wariant Omikron wiąże się z łagodniejszym przebiegiem choroby w ogólnej populacji nadal stanowi poważne zagrożenie dla osób starszych (60+), z chorobami przewlekłymi oraz z zaburzeniami odporności. Pacjenci z autoimmunizacyjnymi zapalnymi chorobami reumatycznymi (AIIRD) niezależnie od wariantu wirusa SARS-Cov-2 pozostają w grupie ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. W analizie ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 należy wziąć pod uwagę rodzaj choroby, jej ciężkość, aktywność, manifestacje układowe, dokonane uszkodzenia narządowe, choroby współistniejące oraz rodzaj stosowanej terapii.</p> <p>Nawet 15% pacjentów z chorobami reumatycznymi zakażonymi wariantem omikron ma ciężki przebieg choroby. Częstość ciężkiego przebiegu COVID-19 zmalała w porównaniu do wcześniejszych wariantów (40%), ale biorąc pod uwagę większą zakaźność wariantu omikron i spadającą wyszczepialność będzie to narastający problem epidemiologiczny. W szwedzkim badaniu rejestrowym (n = 788,895) ciężkość i konieczność hospitalizacji w przebiegu infekcji wariantem omikron (δ) u pacjentów niezaszczepionych była porównywalna do ciężkości przebiegu COVID-19 na początku pandemii, przed pojawieniem się wariantów α, δ i β. W Polsce drugą dawkę przypominającą otrzymało około 9% osób w wieku powyżej 18 lat.</p> <p>Zgodnie z rekomendacjami ACR Z 2023 (Curtis JR et al. ACR Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. Arthritis & Rheumatology. 2023;75(1):E1-E16): pacjenci z autoimmunizacyjnymi zapalnymi chorobami reumatycznymi mają wyższe ryzyko hospitalizacji związanej z ciężkim COVID-19 oraz gorsze rokowanie niż populacja ogólna i powinni być traktowani priorytetowo pod kątem dostępności do profilaktyki. Pacjenci wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 z AIIRD powinni otrzymywać leczenie preekspozycyjne lub poekspozycyjne, zmniejszające ryzyko rozwoju niewydolności oddechowej i zgonu.</p> <p>Infekcja SARS-CoV-2 związana jest z istotnym ryzykiem zaostrzenia AIIRD. W badaniach prospektywnych nawet 41% pacjentów z AIIRD doświadczało zaostrzenia choroby związanego z przebyciem COVID-19. 8-22% pacjentów z SLE doświadcza zaostrzenia choroby po infekcji SARS-CoV-2. (Ref: Zucchi D, Tani C, Elefante E, Stagnaro C, Carli L, Signorini V, et al. (2021) Impact of first wave of SARS-CoV-2 infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus: Weighting the risk of infection and</p>

flare. PLoS ONE 16(1):
e0245274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245274>)

W badaniu analizującym wpływ stosowanego innowacyjnego leczenia modyfikującego przebieg choroby na ciężkość COVID-19 u 2869 pacjentów z RZS, z których hospitalizacji wymagało 613 (21%) stwierdzono, że leczenie RTX oraz JAKi było związane z cięższym przebiegiem COVID-19 w porównaniu do pacjentów leczonych TNFi, nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia abataceptem ani ABA or IL6i na ciężkość COVID-19 (Referencja: Sparks JA et al. Associations of baseline use of b- or tsDMARDs with COVID-19 severity in RA: Results from the COVID-19 GRAR physician registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(9):1137-1146).

Wpływ stosowania Rituximabu na ciężki przebieg COVID-19 u pacjentów z AIIRD został opisany również w publikacji: Md Yuzaiful Md Yusof et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections and prediction of moderate-to-severe outcomes during rituximab therapy in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases in the UK: a single-centre cohort study. *Lancet Rheumatol* 2023; 5: e88–98. Liczba ciężkich przebiegów COVID-19 u pacjentów z AIIRD leczonych RTX była najwyższa w okresie dominacji wariantu omikron, czy w publikacji: MacKenna B. et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with immunemediated inflammatory diseases and immune-modifying therapies: a nationwide cohort study in the OpenSAFELY. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e490–506

Publikacje:

- Wahlström E et al. Disease severity of unvaccinated SARS-CoV-2(+) adults less than 65 y/o w/o comorbidity, in the Omicron (ð) period and pre-ð medRxiv 2023.02.02.23285377.
- Kawano Y et al. Temporal trends in COVID-19 outcomes among patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: from the first wave through the initial Omicron wave *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:1742-1749
- European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews>

<p>4.3. Komentarz Agencji</p>	<p><i>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).</i></p> <p><i>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.</i></p> <p>W badaniach in vitro wykazano, że nirmatrelwir posiada aktywność względem zarówno pierwotnego, jak również późniejszych wariantów wirusa SARS-CoV-2 (w tym wariantów XBB).</p> <p>Referencja: 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. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36476720; PMCID: PMC9749618. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB NEJM</p> <p>Jak wskazują wyniki badań po wprowadzeniu Paxlovidu na rynek wysoka skuteczność produktu występowała zarówno u osób zaszczepionych, nie zaszczepionych, w okresie dominacji wariantu omikron (w załączeniu slajdy z opisem badań). Badania przeprowadzono również w populacji pacjentów z AIIRD (Qian G et al. Outcomes with and without outpatient SARS-CoV-2 treatment for patients with COVID-19 and systemic autoimmune rheumatic diseases: a retrospective cohort study. The Lancet Rheumatology. 2023;5(3):e139-e150):</p> <p>W badaniu obejmującym 704 pacjentów z AIIRD autorzy wykazali, że wśród 426 (61%) pacjentów, którzy otrzymywali leczenie ambulatoryjne (nirmatrelwir–ritonavir, przeciwciała monoklonalne, molnupirawir, remdesiwir) zaobserwowano jedynie dziewięć (2,1%) hospitalizacji lub zgonów związanych z COVID-19, podczas gdy w grupie, która takiego leczenia nie otrzymywała (n = 278, 39%) zaobserwowano 49 (17,6%) hospitalizacji i zgonów; po uwzględnieniu wieku, płci, rasy, chorób towarzyszących i funkcji</p>
---------------------------------------	--

	nerek iloraz szans dla niekorzystnego przebiegu COVID-19 wyniósł 0,12 (95%CI 0,05-0,25)
--	---

* 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

* 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

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.

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.