

**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: Anna Pieczonka

.....

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:

- 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.)*,

X 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

Przedstawiciel Wnioskodawcy

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

06.07.2023 r. Anna Pieczonka

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

06.07.2023 r. Anna Pieczonka

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwagi odnoszące się do statusu zaszczepienia i wariantu wywołującego zakażenie COVID-19	
Rozdz. 4.1.1; tab. 6., str. 24	Uwaga AOTMiT: <i>Komentarz oceniającego (do parametru Populacja): 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</i>
Rozdz. 4.1.3.2.; str. 32 – 33	Uwaga AOTMiT: <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>
Rozdz. 3.1.2.3; str. 13	Uwaga AOTMiT: <i>„Wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego wskazania leku Paxlovid. Analizy farmakoekonomiczne, 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) obciążona jest wysoką niepewnością i wydaje się nieuprawniona.”</i>
Rozdz. 3.1.2.3; str. 13	Uwaga AOTMiT: <i>„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”</i>
Rozdz. 4.1.4.; str. 34	Uwaga AOTMiT: <i>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</i>
Rozdz. 4.3.; str. 51	Uwaga AOTMiT: <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>
Rozdz. 5.3.2; str. 63	Uwaga AOTMiT: <i>Głównym ograniczeniem danych uwzględnionych w AE wnioskodawcy jest nieuwzględnienie wyników dostępnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Paxlovid w aktualnie dominujących wariantach</i>

oraz
Rozdz. 5.4;
str. 64

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

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)).

Odpowiedź:

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Paxlovid. W ramach uwzględnionych dowodów przedstawiono dostępne dane bez względu na status zaszczepienia jak i wariant dominujący wirusa w danym. Należy podkreślić, że w przedłożonych analizach uwzględniono także wyniki dla osób zaszczepionych, jak również zakażonych wariantem Omicron.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono także systematyczny przegląd badań obserwacyjnych. Badania te, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, w okresie dominacji wariantów Omikron i w warunkach powszechnej dostępności szczepień, potwierdziły wysoką skuteczność produktu leczniczego Paxlovid w populacjach pacjentów zbliżonych do polskiej, tj. zarażonych wariantami wirusa, które pojawiły się po okresie dominacji wariantu Delta, z dużym udziałem chorych zaszczepionych i/lub po wcześniejszym zachorowaniu.

Przedstawione w analizie klinicznej, kompleksowe dane zgromadzone w warunkach rzeczywistej praktyki, w populacjach pacjentów zakażonych nowszymi wariantami wirusa SARS-CoV-2, uzasadniają zatem stwierdzenie, że wyniki badania RCT EPIC-HR z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedlają skuteczność leku Paxlovid w populacji chorych na COVID-19 w Polsce. Co istotne, utrzymywanie się znamiennej statystycznie i klinicznie korzyści z wnioskowanej terapii potwierdzają także nowe badania, zidentyfikowane po dacie złożenia wniosku (zaprezentowane w przedmiotowej analizie weryfikacyjnej badanie Aggarwal 2023 – w populacji zakażonej nowszymi wariantami omikronowymi oraz przytoczone poniżej badanie Wee 2023 – z udziałem pacjentów zakażonych w okresie cyrkulacji wariantu XBB).

Odpowiedź – wariant SARS-CoV-2.

Mając na uwadze ciągłą ewolucję wirusa należy uznać, że zawężenie kryteriów włączenia zgodnie z sugestiami AOTMiT wyłącznie do badań w populacji odpowiadającej aktualnie (nie sprecyzowano: na dzień złożenia wniosku?, oceny AOTMiT?) chorującym na COVID-19 w Polsce, pod względem wariantu wirusa, który doprowadził do infekcji, spowodowałoby uzyskanie nieuzasadnionego i bardzo ograniczonego zakresu danych naukowych, jak również ograniczenia możliwości wnioskowania o zmianach efektywności ocenianej terapii na przestrzeni czasu trwania pandemii. Tym bardziej, że w momencie wykonywania raportu HTA i złożenia wniosku wariant XBB nie był dominujący w Polsce (pod koniec stycznia 2023 r. odnotowano dwa pierwsze przypadki tego zakażenia w Polsce, a w Europie stanowił on około 2,5% przypadków). Ponadto zgodnie z kryteriami refundacyjnymi i rejestracyjnymi zastosowanie leku Paxlovid nie jest ograniczone do danego wariantu wirusa.

Wyniki próby RCT EPIC-HR zostały uzyskane w okresie, w którym wariantem dominującym SARS-CoV-2 był wariant Delta, niemniej przedłożony przegląd systematyczny, zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia/wykluczenia, obejmował także szereg badań obserwacyjnych (z grupą kontrolną lub bez), w których podano dane z okresu, w którym to wariant Omikron był wariantem dominującym. Obserwowana we wspomnianych badaniach korzyść ze stosowania NIR+RIT w stosunku do leczenia standardowego była nadal wysoce istotna klinicznie.

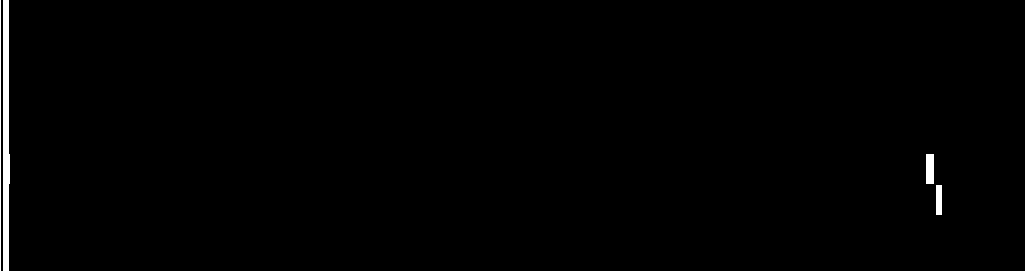
Ponadto najnowsze dostępne dane literaturowe wskazują, że NIR+RIT jest skuteczny względem wariantu wirusa XBB zarówno *in vitro* (Cho 2023, Imai 2023 i Uraki 2023), jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej (Wee 2023). W badaniu obserwacyjnym z grupą kontrolną prawdopodobieństwo wystąpienia hospitalizacji z powodu COVID-19 w podgrupie pacjentów zarażonych w okresie dominacji wariantu XBB było znamienne, o 32% mniejsze podczas leczenia NIR+RIT (OR = 0,68 [95% CI: 0,47; 0,97]; Wee 2023), co potwierdza wnioskowanie, że wrażliwość tego szczepu na terapię NIR+RIT jest podobna, jak w przypadku wcześniej krążących wariantów wirusa SARS-CoV-2 (ECDC 2023a).

Zgodnie z aktualnymi informacjami z 29 czerwca 2023 r. przedstawionymi na stronie *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) podwarianty XBB (XBB.1 oraz XBB.1.5) zaklasyfikowane zostały jako warianty będące przedmiotem zainteresowania (VOI, z ang. *Variants of Interest*), uznając je jednocześnie za odpowiednio upowszechnione i dominujące obecnie na terenie Europy (ECDC 2023). Jak odnotowano już w przedłożonej w ramach oceny Analizie Problemu Decyzyjnego (str. 21 i 22) podwarianty XBB to postać XBB.1 oraz XBB.1.5 różniącą się od niego obecnością mutacji F486P „kolca” otoczki, która powoduje większą zakaźność, ale jednocześnie mniejszą zdolnością do uniknięcia odpowiedzi immunologicznej (Mahase 2023). Postacie XBB i XBB.1.5 charakteryzują się odpowiednio zbliżoną i zwiększoną zdolnością do rozprzestrzeniania się i podobną ciężkością przebiegu zakażenia w porównaniu do postaci wyjściowej wirusa (McIntosh 2023), co potwierdza również najnowszy komunikat ECDC (ECDC 2023).

Warto podkreślić, że już 18 stycznia 2023 r. eksperci WHO odnosząc się do zwiększającej się liczby przypadków zakażenia wariantami XBB/XBB.1.5. wskazywali, że leczenie skojarzone nirmatrelwir+rytonawir jest silnie rekomendowane w leczeniu COVID-19 u pacjentów z zakażeniem o przebiegu nieciężkim (brak objawów ciężkiego lub krytycznego przebiegu choroby) z wysokim ryzykiem hospitalizacji (WHO 2023), tym samym potwierdzając wcześniejszą rekomendację (WHO 2023a; opisano w APD str. 51 i 52). Również najnowsza aktualizacja wytycznych NICE, opublikowana 22 czerwca 2023 r. wskazuje, że terapia skojarzona nirmatrelwir + rytonawir stanowi właściwy sposób leczenia dla pacjentów z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu choroby (NICE 2023), podtrzymując wcześniejszą rekomendację dla leku Paxlovid (opisano w APD str. 55 i 56).

Jednocześnie najnowsza rekomendacja NICE wskazuje, że skojarzenie nirmatrelwir + rytonawir stanowi jedyną opcję terapeutyczną w rozpatrywanej populacji, gdyż remdesiwir i molnupirawir poddawane są obecnie kolejnej ocenie efektywności klinicznej i kosztowej, a tym samym nie stanowią opcji silnie rekomendowanych (rekomendacja warunkowa). Potwierdza to również przegląd innych dokumentów wykonany przez Analityków Agencji, którzy w Analizie Weryfikacyjnej wskazują, że leczenie terapią złożoną nirmatrelwir + rytonawir jest wskazywane jako opcja pierwszego wyboru.

Niewątpliwie zmienność wirusa SARS-CoV-2 wpływa w pewnym stopniu na obciążenie chorobą i prawdą jest, że w obecnej sytuacji epidemiologicznej, czyli dominacji wariantu Omikron obciążenie chorobą COVID-19 (rozumiane jako hospitalizacje czy zgony) jest niższe niż w czasie dominacji wariantu Delta w populacji ogólnej. Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych od początku pandemii prowadzi bazę SARSTer, która zawiera dane z 20 klinik/ oddziałów chorób zakaźnych na temat pacjentów hospitalizowanych z COVID-19: <http://www.pteilchz.org.pl/informacje/sarster/>.





Wskazuje to

jasno, że pomimo zmian w wariantach wirusa obecnie dominujących w populacji polskiej wciąż najbardziej narażeni na zachorowanie i ciężki przebieg zakażenia, w tym zgon, są pacjenci z grup wysokiego ryzyka wskazanych jak populacja docelowa dla leku Paxlovid tj. np. osoby starsze, z współchorobowościami.

Należy też spodziewać się zmienności w zachorowaniach na COVID-19, zarówno wynikającej ze zmienności wirusa jak i sezonowości zachorowań na zakażenia dróg oddechowych uwarunkowane porami roku, a tym samym możliwości powrotu do sytuacji zwiększonej liczby zachorowań na COVID-19 w okresie jesienno-zimowym, a tym samym ponownego chwilowego zwiększenia obciążenia chorobą dla społeczeństwa i systemu opieki zdrowotnej. Z tego względu konieczne jest przedsięwzięcie odpowiednich kroków zapobiegawczych, jak szczepienia i przygotowawczych, jak umożliwienie dostępu do właściwego leczenia, zalecanego wytycznymi klinicznymi i możliwego do szybkiego zastosowania po potwierdzeniu zakażenia. Szczególnie dotyczy to grup zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2, którym dedykowany jest lek Paxlovid, obecnie jedyna terapia zalecana w tej grupie pacjentów.

Odpowiedź – status zaszczepienia.

Kryterium włączenia do badania *EPIC-HR* rzeczywiście stanowił brak wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2 lub szczepienia przeciw SARS-CoV-2, niemniej ostatecznie u 1068/2085 (51,2%) analizowanych chorych stwierdzono wyjściowo serododatność (obecność przeciwciał przeciw białku S wirusa [obecnych po przechorowaniu lub szczepieniu] lub N [obecność po przechorowaniu] – nie podano wyników w odniesieniu do rodzaju antygeny). Niemniej oznacza to, że ponad połowa chorych miała narażenie na wirusa SARS-CoV-2 lub jego antygeny i rozwinęła przeciwciała. Należy podkreślić, że w polskich warunkach co najmniej jedną dawkę szczepionki przyjęło blisko 23 mln osób (około 59% populacji), czyli niewiele większy odsetek. Należy także przy tym pamiętać, że skuteczność ochrony szczepionek zanika w czasie (stąd kolejne szczepienia przypominające u osób 60+ lub z upośledzoną odpornością). Sugestia AOTMiT dotycząca ograniczenia dowodów naukowych do aktualnego statusu wyszczepienia w polskiej populacji (odsetka chorych zaszczepionych jedną dawką?, otrzymujących pełen cykl szczepień?) jest niepraktyczna i błędnie ograniczałaby dowody naukowe, ponadto lek Paxlovid może być stosowany zarówno u osób zaszczepionych jak i nie, zatem podejście uwzględniające wszystkie dowody naukowe, bez względu na status wyszczepienia jest zasadne. W ocenie dowodów uwzględniono natomiast wielkość efektów w nawiązaniu do statusu wyszczepienia populacji badanej. Uzyskane wyniki w badaniu RCT *EPIC-HR* wskazują na spójną i znamioną, o około 87-88% 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]), czyli bez względu na obecność przeciwciał przeciw SARS-CoV-2. Oczywiście bezwzględne ryzyko wystąpienia powikłań i hospitalizacji jest znacząco

niższe u osób zaszczepionych, ale wiarygodne dowody wskazują, że względne zmniejszenie tego ryzyka dzięki leкови Paxlovid jest podobne bez względu na obecność przeciwciał przeciw SARS-CoV-2, stąd we wskazaniach refundacyjnych zastosowano kryteria identyfikujące populację o najwyższych wartościach ryzyka wystąpienia powikłań i hospitalizacji.

Należy także zauważyć, że dzięki włączaniu zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym i rejestracyjnym dowodów bez względu na status zaszczepienia (i odsetek wyszczepienia populacji) odnaleziono także liczne dane dotyczące osób zaszczepionych. W przedłożonej analizie klinicznej populację zaszczepioną reprezentują badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, w tym badania porównawcze – z grupami kontrolnymi osób nieleczonych NIR+RIT. W zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną odsetek chorych w pełni zaszczepionych, wraz z dawką przypominającą, wyniósł 66% (*Dryden-Peterson 2023*), 47% (*Shah 2022*) i 42% (*Gentry 2023*). Natomiast w przedstawionych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej odsetek pacjentów zaszczepionych w pełni (lub właściwie bądź przy użyciu dwóch dawek, jak to także określano w publikacjach) był jeszcze wyższy i mieścił się w zakresie od 86,9% do 98,2% (*Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Malden 2022*, *Ranganath 2022*, *Razonable 2022* i *Tiseo 2022*). Obie wspomniane grupy badań potwierdziły wnioski płynące z próby *EPIC-HR*. W pracy *Dryden-Peterson 2023* wykazano, że ryzyko wystąpienia hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19 było znikomym, o około 45% mniejsze dzięki terapii NIR+RIT, a wynik uzyskany u osób w pełni zaszczepionych, jak i z niepełnym statusem immunizacji, dowodzi, że lek Paxlovid skutecznie i istotnie prowadzi do redukcji ryzyka ocenianych zdarzeń w obu tych podgrupach – wartość RR wynosiła odpowiednio 0,19 (95% CI: 0,08; 0,49) i 0,69 (95% CI: 0,50; 0,94). W badaniu *Gentry 2023* ryzyko wystąpienia hospitalizacji lub zgonu bez względu na przyczynę było istotnie, o blisko 60% niższe u chorych otrzymujących lek Paxlovid. Podobnie było w ocenie hospitalizacji bez względu na przyczynę (znamienna redukcja ryzyka o 49-55%), hospitalizacji z powodu COVID-19 (o 40-50%) czy hospitalizacji z powodu ostrego zakażenia układu oddechowego (o 52%), przeprowadzonych we wspomnianych wyżej badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną, dla których podano informacje o odsetku pacjentów z pełnym zaszczepieniem wraz z dawką przypominającą. W publikacji *Shah 2022* podano również, że HR dla ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 u pacjentów z ≥ 3 dawkami szczepionki mRNA, z 2 dawkami takiego szczepienia lub chorych niezaszczepionych jest porównywalny i wynosi odpowiednio 0,50 (95% CI: 0,45; 0,55), 0,50 (95% CI: 0,42; 0,58) i 0,50 (95% CI: 0,43; 0,59). Dane z prób *Gentry 2023* i *Shah 2022* wskazują też, że ryzyko zgonu jest istotnie, odpowiednio o 88% i 60% mniejsze podczas terapii preparatem Paxlovid w porównaniu do grupy kontrolnej (przy czym w pierwszym badaniu uwzględniono pacjentów w wieku ≥ 65 lat). Także ryzyko zgonu z powodu COVID-19, oceniane w badaniu *Dryden-Peterson 2023* było istotnie, o około 70% mniejsze u chorych z grupy NIR+RIT.

Z kolei w próbach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej potwierdzono niskie ryzyko hospitalizacji lub zgonu u chorych z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu COVID-19 poddanych ocenianemu leczeniu NIR+RIT w rutynowej praktyce klinicznej – poniżej 1% do dwóch tygodni i ok. 5,5% do miesiąca obserwacji od rozpoczęcia leczenia. Niskie było także ryzyko hospitalizacji związanych z COVID-19 lub zgonu – poniżej 1%, zarówno w okresie obserwacji 14, jak i 30 dni, podobnie jak częstość hospitalizacji związanej z COVID-19 i hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Również te rezultaty są spójne z odnotowanymi w badaniu klinicznym *EPIC-HR*, w którym częstość hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu, jak i wyłącznie hospitalizacji z powodu COVID-19, w okresie 28 dni w grupie leczonej NIR+RIT oceniono na 0,7-0,8%.

Obserwowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji osób zaszczepionych względne efekty stosowania NIR+RIT są spójne z uzyskanymi w warunkach badania eksperymentalnego *EPIC-HR* i wysoce istotne klinicznie (redukcja ryzyka hospitalizacji czy zgonów o około 40-90%, w stosunku do około 80-95% w badaniu z randomizacją).

Pozostałe uwagi	
Rozdz. 4.1.3.2.; str. 32	<p>Uwaga AOTMiT: <i>brak informacji w badaniu EPIC-HR o dokładnych proporcjach leków stosowanych w leczeniu standardowym.</i></p> <p>Odpowiedź: Odnosząc się do uwagi na temat nieprzedstawienia informacji dotyczących parametrów odnoszących się do pacjentów z badania EPIC-HR uprzejmie informujemy, że dane o dokładnych proporcjach leków stosowanych w leczeniu standardowym przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego w tabeli 29, str. 109-111 oraz Analizie Klinicznej w tabeli 15, str. 60-63.</p>
Rozdz. 4.1.3.2.; str. 33	<p>Uwaga AOTMiT: <i>brak informacji w badaniu EPIC-HR na temat chorób współistniejących pacjentów włączonych do badania.</i></p> <p>Odpowiedź: Odnosząc się do uwagi na temat nieprzedstawienia informacji dotyczących parametrów odnoszących się do pacjentów z badania EPIC-HR uprzejmie informujemy, że dane na temat chorób współistniejących u pacjentów włączonych do badania EPIC-HR przedstawiono w Analizie Klinicznej w tabeli 17, str. 71-73, gdzie zestawiono wyniki analizy głównego punktu końcowego w populacji mITT1 w podziale na liczbę chorób współistniejących, jak i ich rodzaje. Ogółem poszczególne choroby współwystępujące stwierdzono u następującego odsetka chorych włączonych do próby EPIC-HR: nadciśnienie tętnicze (33%), choroba sercowo-naczyniowa (4%), palenie papierosów (40%), cukrzyca (12%), immunosupresja (1%), przewlekła choroba płuc (4%), przewlekła choroba nerek (1%), zależność od urządzeń medycznych (0,2%), zakażenie HIV (0,05%), choroby neurorozwojowe (0,1%) i nowotwór (0,5%). Wyniki odnotowane w poszczególnych podgrupach były podobne do rezultatu w populacji mITT1 tak pod względem kierunku, jak i istotności odnotowanych między grupami różnic bez względu na rodzaj czynników ryzyka czy liczbę współwystępujących czynników ryzyka, niemniej efekt bezwzględny leczenia będzie najbardziej wyrażony wśród osób o najwyższym liczbowo ryzyku progresji, czyli w grupach wskazanych przez kryteria refundacyjne. Brak znamiennych różnic lub brak możliwości ich obliczenia między NIR+RIT a PBO obserwowano w podgrupach małych liczebnie, jak np. chorych z przewlekłą chorobą płuc czy nerek.</p>
Rozdz. 5.2.1; str. 56	<p>Uwaga AOTMiT: <i>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.</i></p>
Rozdz. 5.3; Tabela 31.; str. 61	<p>Uwaga AOTMiT: <i>Komentarz oceniającego (do parametru „Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?”): Analiza podstawowa analizy ekonomicznej uwzględnia 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.</i></p>
Rozdz. 6.3.1; str. 71	<p>Uwaga AOTMiT: <i>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</i></p>

Rozdz. 11;
str. 79

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.

Uwaga AOTMiT: 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.

Odpowiedź:

Należy podkreślić, że charakterystykę modelowanej populacji oraz przebieg kliniczny COVID-19 w analizie ekonomicznej wyznaczono na podstawie dostępnych danych historycznych oraz prognoz epidemiologicznych dla Polski, w szczególności analiz prognostycznych rozwoju COVID-19 w Polsce, przygotowanych przez IHME (The Institute for Health Metrics and Evaluation) i opracowanych przez AOTMiT w ramach współpracy międzynarodowej. Ostatnią aktualizację modelu IHME przeprowadzono 15.12.2022 r., z prognozą obejmującą okres od 4. lutego 2020 r. do 1. kwietnia 2023 r. Przyjęty przedział czasowy odzwierciedlał zatem sytuację epidemiczną w kraju aktualną na dzień złożenia wniosku (dominacja wariantu Omikron) i obowiązujące zasady związane ze stanem zagrożenia epidemicznego, tj. stan po zniesieniu większości obostrzeń (od dnia 28 marca 2022 r.), w tym nakazu zakrywania масечką ust i nosa, obowiązku zachowania dystansu społecznego w pomieszczeniach zamkniętych, izolacji i kwarantanny dla osób zakażonych COVID-19 oraz ograniczeń w podróżowaniu do Polski z państw członkowskich Unii Europejskiej, ze strefy Schengen oraz spoza strefy Schengen. Jedyne względna skuteczność kliniczną produktu leczniczego Paxlovid oparto o wyniki badania rejestracyjnego EPIC-HR (publikacja główna: Hammond 2022), jedyne badania RCT dla produktu Paxlovid włączonego do analizy klinicznej.

Jednak jak wspomniano wyżej, badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (także nowe badania, zidentyfikowane po dacie złożenia wniosku: Aggarwal 2023, Wee 2023), w okresie dominacji wariantów Omikron i w warunkach powszechnej dostępności szczepień, potwierdziły wysoką skuteczność produktu leczniczego Paxlovid w populacjach pacjentów zbliżonych do polskiej, tj. zarażonych wariantami wirusa, które pojawiły się po okresie dominacji wariantu Delta, z dużym udziałem chorych zaszczepionych i/lub po wcześniejszym zachorowaniu.

Zatem przedstawione w analizie klinicznej, kompleksowe dane zgromadzone w warunkach rzeczywistej praktyki, w populacjach pacjentów zakażonych nowszymi wariantami wirusa SARS-CoV-2, uzasadniają stwierdzenie, że wyniki badania RCT EPIC-HR z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedlają skuteczność leku Paxlovid w populacji chorych na COVID-19 w Polsce.

Podsumowując, dobór parametrów modelu ekonomicznego odzwierciedla przebieg choroby wywołanej wariantem Omicron w warunkach polskich, przy jednoczesnym, popartym uzupełniającymi dowodami z praktyki klinicznej założeniu, że względna skuteczność leku Paxlovid obserwowana w badaniu EPIC-HR jest adekwatna do analizowanej sytuacji. Przedłożone dodatkowe wyniki analizy wrażliwości pokazują, że nawet założenie dużo niższej skuteczności Paxlovid, nie zmienia wniosku z analizy ekonomicznej, która wskazuje [REDAKTOWANE] w populacji osób, u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

<p>Rozdz. 5.2.3; Tabela 31.; str. 62</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>Komentarz oceniającego (do parametru „Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?”): ... nie przetestowano wariantu uwzględniającego dane zbliżone do rzeczywistych - wyjściowe ryzyko hospitalizacji i zgonu (inne wartości niż wynikające z prognoz IHME); 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.</i></p> <p>Odpowiedź: Nie można zgodzić się z powyższą uwagą, gdyż w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości (Rozdział 11.3.2 Analizy ekonomicznej Wnioskodawcy) przetestowano szereg wariantów obejmujących alternatywne założenia dla parametrów modelu, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sytuacji epidemiczna / przebieg kliniczny COVID-19 z okresu przed dominacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022) • Zużycie zasobów związanych z OIT • Liczba hospitalizacji, osobodni na OIT i zgonów • Ryzyko hospitalizacji / zgonu w populacji refundacyjnej. <p>Jednocześnie w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono dodatkowe warianty analiz uwzględniające alternatywne źródła dla parametrów modelu związanych z redukcją ryzyka hospitalizacji i zgonów przez lek Paxlovid, pochodzących z badań obserwacyjnych w populacjach zakażonych wariantem Omicron. Wyniki tych dodatkowych obliczeń znajdują się w AWA dla Paxlovid w Rozdziale 5.2.3. [REDACTED]</p>												
<p>Rozdz. 5.3.1; str. 63</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>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 i innych dostępnych danych w tym zakresie.</i></p> <p>Odpowiedź: Powyższy parametr był testowany w analizie wrażliwości (Rozdział 11.3.1 Analizy ekonomicznej Wnioskodawcy), jednakże ze względu na strukturę modelu, analizowano odrębnie jego 2 składowe:</p> <table border="1" data-bbox="375 1384 1391 1572"> <thead> <tr> <th>Lp.</th> <th>Parametr</th> <th>Wartość minimalna</th> <th>Wartość maksymalna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7</td> <td>Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)</td> <td>7,0%</td> <td>8,6%</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)</td> <td>19,9%</td> <td>24,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wartości dla populacji ogółem stanowią wypadkową wartości przyjętych dla wymienionych subpopulacji.</p>	Lp.	Parametr	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	7	Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	7,0%	8,6%	8	Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	19,9%	24,3%
Lp.	Parametr	Wartość minimalna	Wartość maksymalna										
7	Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (zaszczepionych)	7,0%	8,6%										
8	Odsetek hospitalizowanych w populacji refundacyjnej (niezaszczepionych)	19,9%	24,3%										
<p>Rozdz. 5.3.2; str. 63; Rozdz. 5.4; str. 64; Rozdz. 11; str. 81</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>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.</i></p> <p>Odpowiedź: Wyjściowe ryzyko hospitalizacji i zgonu nie zostało ocenione na podstawie innych źródeł, gdyż dostępne, publikowane tego rodzaju dane dotyczyły zwykle populacji ogólnej, lub generalnie szerszej, niż wnioskowana, tj. chorych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci</p>												

	<p>COVID-19. Nie mniej, ze względu na niepewność prognoz IHME dotyczących parametrów wpływających istotnie na wyniki końcowe analizy, np. zajęcia łóżek na OIT [REDAKTOWANE] oraz historycznymi danymi rzeczywistymi z poprzednich fal COVID-19, przetestowano kilka alternatywnych, konserwatywnych scenariuszy zużycia zasobów związanych z hospitalizacją na OIT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • scenariusz z kalibracją liczby zajętych łóżek na OIT do dolnego oszacowania IHME (wartości dolnej granicy 95% CI dla dziennej liczby zajętych łóżek); nie testowano wariantu opartego o maksymalne oszacowania IHME uznając je za skrajnie przeszacowane, • scenariusz z założeniem niskiego zużycia zasobów na OIT [REDAKTOWANE] • scenariusz oparty na odnalezionych danych rzeczywistych z wcześniejszego okresu (szczegóły w Rozdziale Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.): odsetka hospitalizowanych, którzy wymagają przyjęcia na OIT (36% na podstawie danych z Niemiec, jedynych odnalezionych danych dotyczących populacji wysokiego ryzyka porównywalnej do populacji docelowej analizy; <i>Kłoka 2022</i>) oraz średniej długości pobytu na poziomie 16,7 dnia (średnia arytmetyczna z wartości średnich odnalezionych w przeglądzie polskich badań; <i>Trejnowska 2022, Tyszko 2022, Palus 2022, Gradys 2022</i>).
<p>Rozdz. 5.3.2; str. 63 oraz Rozdz. 5.4; str. 64 Rozdz. 11; str. 81</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>Należy zwrócić uwagę, iż zakres wartości testowane dla alternatywnych odsetek 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.</i></p> <p>Odpowiedź: Populacja badania <i>Aggarwal 2023</i> dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana: ok 40-60% badanych miało co najmniej 1 chorobę współistniejącą, a ok 30% co najmniej 2. Tymczasem w populacji wnioskowanej, tj. u chorych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 liczba czynników definiujących to ryzyko jest bardzo złożona:</p> <p>1) obecność przynajmniej 3 czynników ryzyka spośród następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 65 lat; Otyłość (BMI ≥ 35 kg/m²); Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg stosowania codziennej terapii); Choroby sercowo-naczyniowe: zawał serca, udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA), niewydolność serca, dławica piersiowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszłone interwencje wieńcowe, endarterektomia tętnicy szyjnej, pomostowanie aorty, kardiomiopatia; Cukrzyca; Przewlekła choroba nerek; <p><u>LUB</u></p> <p>2) Niedobory odporności lub przewlekłe stosowanie immunosupresantów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kortykosteroidy systemowe w dawce równoważnej ≥ 20 mg prednizonu dziennie przez co najmniej 14 następujących po sobie dni w okresie ostatnich 30 dni; Leki biologiczne, leki immunomodulujące lub przeciwnowotworowe w okresie ostatnich 90 dni; <p><u>LUB</u></p> <p>Aktywny nowotwór złośliwy</p> <p>Zatem zdecydowanie populacja badania <i>Aggarwal 2023</i> nie jest zgodna z wnioskowaną populacją wysokiego ryzyka, co tłumaczy znacznie niższy odsetek hospitalizacji. Z tego powodu, badanie to nie spełnia kryterium alternatywnego źródła w modelu ekonomicznym dla leku Paxlovid.</p>

<p>Rozdz. 11; str. 81</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <i>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.</i></p> <p>Odpowiedź: Jak pokazuje dotychczasowy przebieg pandemii wirusa SARS-CoV-2 i wywoływanej przez niego choroby COVID-19, charakteryzują się one dużą zmiennością i prognozowanie długofalowe jest w związku z tym utrudnione. Dlatego w ramach przedłożonej analizy ekonomicznej przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, badającą wpływ alternatywnych założeń na jej wyniki. Ze względu na niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19 w kolejnych falach, [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Największa niepewność wyników analizy była związana z parametrami zużycia zasobów na oddziale intensywnej terapii (OIT) – liczbą zajętych łóżek i kosztem osobodnia na OIT. Po zniesieniu obostrzeń (od kwietnia 2022 r.), dane dotyczące liczby pacjentów przebywających na OIT nie są publikowane, a prognozy liczby zajętych łóżek w modelu przebiegu COVID-19 wykorzystanym w niniejszej analizie (model IHME) były wysoce niepewne (szerokie przedziały ufności). Dostępne polskie dane historyczne dotyczące częstości pobytu na OIT w trakcie wcześniejszych fal epidemii nie odnoszą się do grup wysokiego ryzyka odpowiadających wnioskowanemu kryteriom refundacyjnym produktu Paxlovid, co ogranicza ich wykorzystanie w odniesieniu do populacji docelowej analizy. Jako że dane [REDACTED] oraz dane historyczne z rzeczywistej praktyki wskazują na znacząco niższe zużycie na OIT od prognozowanego w modelu IHME, w ramach analizy wrażliwości przetestowano kilka konserwatywnych scenariuszy liczby zajętych łóżek na OIT, przy których współczynnik ICUR [REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 5.4; str. 64</p>	<p>Prośba o korektę omyłki pisarskiej.</p> <p>1. W AWA jest: „Oszacowane wartości progowe [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.” Powinno być: „Oszacowane wartości progowe [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.”</p> <p>2.W AWA jest; terapia skojarzona EMPA+SoC, prosimy o zmianę na: terapia skojarzona NIR/TIR+SoC</p>

* 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
	N/A
	N/A

* 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
	N/A
	N/A

* 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
	N/A
	N/A

* 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
	N/A
	N/A

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

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.)

Lista referencji

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
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).
Cho 2023	Choa J, Shina Y, Yanga J-S, Kima JW, Kima K, Lee J-Y. Evaluation of antiviral drugs against newly emerged SARS-CoV-2 Omicron subvariants. <i>Antiviral Res.</i> 2023 Jun;214:105609.
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.
ECDC 2023	ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 29 June 2023. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern Data ostatniego dostępu: 04.07.2023 r.
ECDC 2023a	Implications for the EU/EEA of the spread of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 sub-lineage. European Centre For Disease Prevention And Control. 13 January 2023. Dostępne on-line pod adresem: https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2022/03/REKOMENDACJE-pl-w-C19-2022-23-02-2022pl-1.pdf . Data ostatniego dostępu: 04.07.2023 r.
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
Gradys 2022	Gradys A, Szrama J, Nogal P, Wierzbicka M, Kusal K. ICU tracheotomies in patients with COVID-19: a lesson learned for future viral pandemic. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> 2022;279(8):4181-4188. doi:10.1007/s00405-022-07360-4
Hammond 2022	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. <i>N Engl J Med.</i> 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/NEJMoa2118542
Imai 2023	Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ. 1.1 and XBB. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2023;388(1):89-91
Kloka 2022	Kloka JA, Blum LV, Old O, Zacharowski K, Friedrichson B. Characteristics and mortality of 561,379 hospitalized COVID-19 patients in Germany until December 2021 based on real-life data. <i>Sci Rep.</i> 2022;12(1):11116. doi:10.1038/s41598-022-15287-3
Mahase 2023	Mahase E. Covid-19: What do we know about XBB.1.5 and should we be worried? <i>BMJ.</i> 2023 Jan 19;380:153. doi: 10.1136/bmj.p153. PMID: 36657748.
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. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 2022; 71(25):830-833.
McIntosh 2022	McIntosh K. COVID-19: Clinical features. Literature review current through: Dec 2022. This topic last updated: Dec 07, 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.up-todate.com/contents/covid-19-clinical-features Data ostatniego dostępu: 04.07.2023 r.
NICE 2023	NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [NG191]. Published: 23 March 2021. Last updated: 22 June 2023. Dostępne on-line pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ng191 Data ostatniego dostępu: 04.07.2023 r.

<i>Palus 2022</i>	Palus DK, Gołębiowska ME, Piątek O, et al. Analysing COVID Treatment Outcomes in Dedicated Wards at a Large University Hospital in Northern Poland. A Result-Based Observational Study. Public and Global Health; 2022. doi:10.1101/2022.07.07.22277395
<i>PTELChZ 2022</i>	Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Koziellewicz D, Mastalerz-Migas A, Owczuk R, Parczewski M, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Tomaszewicz K, Zarębska-Michaluk D. Zalecenia po-stępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, na dzień 23 lutego 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2022/03/REKOMENDACJE-pl-w-C19-2022-23-02-2022pl-1.pdf Data ostatniego dostępu: 04.07.2023 r.
<i>Ranganath 2022</i>	Ranganath N, O'Horo JC, Challener 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.
<i>Razonable 2022</i>	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.
<i>Shah 2022</i>	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.
<i>Tiseo 2022</i>	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, Iapoco 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.
<i>Trejnowska 2022</i>	Trejnowska E, Drobiński D, Knapik P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome in Poland: a multicenter cohort study. Crit Care. 2022;26(1):97. doi:10.1186/s13054-022-03959-5
<i>Tyzko 2022</i>	Tyzko M, Lipińska-Gediga M, Lemańska-Perek A, Kobylińska K, Gozdzik W, Adamik B. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients. Pathogens. 2022;11(12):1526. doi:10.3390/pathogens11121526
<i>Uraki 2023</i>	Uraki R, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K et al. Antiviral and bivalent vaccine efficacy against an omicron XBB.1.5 isolate. Lancet Infect Dis. 2023;23(4):402–403
<i>Wee 2023</i>	Wee LE, Tay AT, Chiew C, Young BE, Wong B, Lim R, Lee CL, Tan J, Vasoo S, Lye DC, Tan KB. Real-world effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir against COVID-19 hospitalisations and severe COVID-19 in community-dwelling elderly Singaporeans during Omicron BA.2, BA.4/5 and XBB transmission. Clin Microbiol Infect. 2023;S1198-743X(23)00294-X
<i>WHO 2023</i>	WHO. Information note on new COVID-19 Omicron subvariant XBB.1.5. 18 January 2023 Dostępne on-line pod adresem: https://www.emro.who.int/media/news/information-note-on-new-covid-19-omicron-subvariant-xbb15.html Data ostatniego dostępu: 04.07.2023 r.
<i>WHO 2023a</i>	WHO. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 13 January 2023. Dostępne on-line pod adresem: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1 Data ostatniego dostępu: 04.07.2023 r.