

**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: Mateusz Babicki

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 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.)*,
- 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.

Pfizer – udział w Advisory Boards ds. COVID-19, realizacja grantu szkoleniowego, przygotowanie materiałów edukacyjnych.

⁵ niepotrzebne skreślić

Bayer – tworzenie materiałów edukacyjnych

Polpharma -przeprowadzenie szkoleń oraz opracowanie artykułów edukacyjnych na dedykowaną platformę

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
Strona 14/15	<p>Autorzy raportu wskazują, że „[...] 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.” Objawy long COVID/post COVID syndrome występować może u znacznego odsetka pacjentów po przebyciu COVID-19. W metaanalizie przeprowadzonej na ponad 730 000 pacjentów wykazano częstość jego występowania na poziomie 46% (O’Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, Karamchandani U, Simms-Williams N, Cassambai S, Ardavani A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. <i>EClinicalMedicine</i> (2023) 55:101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762).</p> <p>Dane płynące z Polski potwierdzają, że problem ten jest powszechny wśród polskich pacjentów. (Niedziela JT, Głowacki J, Ochman M, et al. Post—COVID-19 complications in hospitalized and nonhospitalized patients: the Silesian database of COVID-19 complications (SILCOV-19). <i>Pol Arch Intern Med</i>. 2022; 132: 16233. doi:10.20452/pamw.16233 ; Babicki, M.; Kapusta, J.; Pieniawska-Śmiech, K.; Kałuzińska-Kołat, Ż.; Kołat, D.; Mastalerz-Migas, A.; Jankowski, P.; Chudzik, M. Do COVID-19 Vaccinations Affect the Most Common Post-COVID Symptoms? Initial Data from the STOP-COVID Register—12-Month Follow-Up. <i>Viruses</i> 2023, 15, 1370. https://doi.org/10.3390/v15061370). Warto również zwrócić uwagę w analizie, że zaczynają pojawiać się doniesienia wskazujące, iż zastosowanie Paxlovidu może zmniejszyć ryzyko rozwoju powikłań po COVID-19. Jednakże jest to obszar wciąż wymagający dokładnego zbadania i przeprowadzenia dokładniejszych badań. (Xie Y , Choi T , Al-Aly Z. Związek leczenia nirmatrelwirem i ryzyko stanu po COVID-19. <i>JAMA stażysta med</i>. 2023;183(6):554–564. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0743)</p>
Strona 15	<p>W ocenie ryzyka hospitalizacji oraz liczby hospitalizacji w okresie dominacji wariantu Delta oraz Omicron autorzy nie przedstawiają danych z polskiego rejestru SARSTer, które potwierdzają, że infekcje wariantem Omicron populacyjnie są znacznie łagodniejsze niż infekcje wariantem Delta jednak pacjenci z poszczególnymi obciążeniami wciąż pozostają w grupie ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.</p>
Strona 15	<p>Autorzy analizy w oparciu o pracę Bager 2022 wskazują, że ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19 jest niższe u osób z 2 lub 3 dawkami szczepienia względem osób, które otrzymały nie więcej niż 1 dawkę szczepienia. Biorąc pod uwagę status szczepienia należy zwrócić uwagę na to, że Polska jest krajem z jednym z najniższych wskaźników wyszczepienia w Europie. Ponadto dawkę przypominającą przyjęło jedynie nieco ponad 30% uprawnionych osób, a drugą dawkę przypominającą zaledwie 7.7% (Dane z 3.07.2023 źródło: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews). Ważnym jest również rozkład populacyjny gdyż to seniorzy są najbardziej narażeni na ciężki przebieg choroby, a poziom wyszczepienia tej grupy wiekowej dawkami przypominającymi również nie jest zadowalający. Należy pamiętać, że w miarę upływu czasu poszczepienny poziom ochrony</p>

	<p>spada. Ponadto osoby bez dawek przypominających w znamienitej większości mają szczepienie wykonane preparatami monowalentnymi, które wykazują niższy poziom skuteczności względem wariantu Omicron. Zatem wydaje się, że znaczną część Polaków należy traktować jako osoby wymagające przyjęcia dawki boosterowej, a tym samym jako grupę zagrożoną ciężkim przebiegiem COVID-19.</p>
Strona 21	<p>Autorzy wskazują, że według przeglądu obecnie obowiązujących zaleceń lekami do przyczynowego leczenia COVID-19 w początkowym stadium oprócz nirmatrelviru + ritonaviru jest molnupiravir oraz remdesiwir. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z danymi zawartymi na stronie Europejskiej Agencji Leków z 21.06.2023 firma Merck Sharp & Dohme BV wycofała wniosek o dopuszczenie do obrotu preparatu Lagevrio w leczeniu COVID-19 u osób dorosłych, co może wskazywać na brak jego dopuszczenia do obrotu na terenie UE. (źródło: ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/lagevrio) Natomiast remdesiwir od marca 2023 roku, zgodnie z decyzją Ministerstwa Zdrowia w oparciu o rekomendację AOTMiT, nie jest finansowany ze środków publicznych z uwagi na jego niską skuteczność leczenia COVID-19. (https://www.pap.pl/aktualnosci/news%2C1553439%2Cterapia-nieskuteczna-lub-malo-skuteczna-jest-decyzja-resortu-zdrowia-w). Ponadto obecnie zastosowanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu COVID-19 przy dominującym wariantcie Omikron nie przynoszą rezultatu, zatem nie jest rekomendowane, na co zwracają uwagę autorzy rekomendacji PTEiLCHZ Zatem połączenie nirmatrelviru + ritonaviru wydaje się być jedną dostępną opcją terapeutyczną przeznaczoną do leczenia przyczynowego COVID-19, który dla pacjentów z grupy ryzyka powinien być dostępny, podobnie jak ma to miejsce w wielu krajach europejskich.</p>
Strona 21	<p>Autorzy wskazują na dostępność leku „Lagevrio” (molnupiravir) dla POZ oraz podmiotów leczniczych co jest prawdą, jednak należy pamiętać, że obecnie lek ten jest niedostępny w RARS i nie ma możliwości złożenia zamówienia na jego dostawę.</p>
Strona	

* 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
Strona 51	<p>Autorzy wyciągają wnioski, iż przeprowadzony przegląd literatury nie dostarcza dowodów na skuteczność Paxlovidu względem wariantu Omicron z uwagi dane głównie płynące z okresu dominacji wariantu Delta. Jednakże wartym uwagi jest to, że Paxlovid w mechanizmie działania wykorzystuje</p>

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.)

	<p>specyficzną aktywność nirmatrelwiru polegającej na specyficznym hamowaniu aktywności proteazy M (Mpro lub 3CLpro) wirusa SARS-CoV-2, która prowadzi do zatrzymania procesu jego replikacji. Ponadto badania in vitro wykazują, że paxlovid pozostaje skuteczny względem wariantów Omicron (Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, Watanabe S, Suzuki T, Maeda K, Sakai-Tagawa Y, et al. Efficacy of antiviral agents against omicron subvariants BQ.1.1 and XBB. N Engl J Med (2023) 388:89–91. doi: 10.1056/NEJMc2214302), co mogą potwierdzać również wyniki badań RWE (Aggarwal i wsp. 2023: 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 stud. Lancet Infect Dis 2023 Feb 10;S1473-3099(23)00011-7. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00011-7.) pomimo jasnych ograniczeń badania, które przedstawiają autorzy raportu.</p>

* 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,	Uwagi

wykresu, strony)	

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