

**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: dr n med. Grażyna Cholewińska

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 upubliczonym 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

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

Warszawa 6.07.2023

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

Warszawa 6.07.2023

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>4.1.1 Tabela 6. str. 24</p> <p>oraz str.32</p>	<p>Dotyczy tabeli 6 - Uwagi oceniającego Arbitra: [...] 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.</p> <p><u>Uwagi eksperta- lekarza specjalisty chorób zakaźnych:</u> W rozdziale pt. „Ograniczenia badań obserwacyjnych” oraz „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków” (str. 32) – Arbiter pisze w swojej opinii, że badanie rejestracyjne EPIC-HR prowadzono w okresie gdy wariantem dominującym był v. Delta (dwie fale epidemiczne w 2021r), obciążony większym ryzykiem ciężkiego przebiegu infekcji i zgonu. Dodatkowo Arbiter zastrzega, że populację badaną stanowili chorzy niezaszczepieni. W związku z tym, uczestnicy badania rejestracyjnego EPIC-HR z 2021r nie odpowiadają charakterystyce polskiego pacjenta obecnie, tj. w 2023r. i nie można wnioskować o skuteczności produktu Paxlovid w aktualnej sytuacji epidemiologicznej.</p> <p>W opinii takiej uwzględnić należy kilka faktów kluczowych:</p> <p>1/ nabór pacjentów do badania EPIC-HR odbywał się w czasie, gdy szczepienia p/SARS-CoV2 nie stanowiły standardu profilaktycznego. Powszechne szczepienia na świecie zaczęto realizować w połowie 2021 roku, a w Polsce w grudniu 2021r. Brak w badaniu EPIC-HR udziału populacji zaszczepionej nie może stanowić dowodu ograniczającego dla leku Paxlovid w obszarze w/w badania klinicznego.</p> <p>2/ Z powodu braku odporności poszczepiennej, fala III i IV pandemii była obciążona ogromną liczbą ciężkich przebiegów zakażenia, nadmiarem hospitalizacji, respiratoroterapii i zgonów. Stopniowo zwiększająca się populacja zaszczepionych na świecie, a także w Polsce, determinowała między innymi tzw. „przesunięcie antygenowe” w kierunku zmutowanych wersji koronawirusa. Przesunięcie antygenowe dotyczy tylko glikoprotein powierzchniowych wirusa, tj. kolca S. Nie ma to wpływu na działanie leków hamujących namnażanie, tj replikację wirusa.</p> <p>3/ Przy rozważaniu zmienności genowej wirusa SARS-CoV-2, warto zwrócić uwagę na fakt, iż zmianom genetycznym podlega białko kolca, zwane białkiem S (ang. <i>spike</i>). Natomiast mechanizm działania leku Paxlovid polega na blokowaniu wirusowego enzymu - <i>proteaza</i> M_{pro} SARS-CoV-2 wewnątrz zakażonej komórki nabłonka dróg oddechowych, co uniemożliwia przetwarzanie prekursorów poliproteinowych w zakażonej komórce i „składanie” się białek potomnej cząsteczki wirusa. Blokada enzymu <i>proteaza</i> hamuje zatem replikację wirusa w sposób niezależny od mutacji białka S. Biorąc pod uwagę mechanizm działania leku, aktualnie pozostaje on aktywny również wobec nowych wariantów wirusa SARS-CoV-2, w tym Omikron XBB, co potwierdzają wyniki badań (poniżej).</p>

	<p>1. Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. <i>N Engl J Med.</i> 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>Z uwagi na niski stopień wyszczepienia społeczeństwa dawkami przypominającymi szczepionek przeciw COVID-19 w Polsce (tj. średnio 7,7% dla drugiej dawki przypominającej i 33,1% dla pierwszej dawki przypominającej na dzień 05.07.23), konieczne jest zatem posiadanie skutecznej, bezpośredniej terapii przeciwwirusowej zakażeń wirusem SARS-CoV-2, tym bardziej że inne leki zatwierdzone do stosowania w COVID-19, nie będą już dostępne w Polsce. Ponadto, dane z badań klinicznych prowadzonych w okresie dominacji wariantu Omikron, nawet tych o wysokim poziomie zaszczepienia, wskazują, że preparat Paxlovid jest skuteczny w praktyce klinicznej;</p> <p>2. Petrakis V, Rafailidis P, Trypsianis G, Papazoglou D, Panagopoulos P. The Antiviral Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir during COVID-19 Pandemic Real-World Data. <i>Viruses.</i> 2023 Apr 16;15(4):976. doi: 10.3390/v15040976. PMID: 37112956; PMCID: PMC10144059. Viruses Free Full-Text The Antiviral Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir during COVID-19 Pandemic Real-World Data (mdpi.com)</p> <p>3. Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, et al. 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. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2023 Jul;23(7):806-815. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00118-4. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36933565; PMCID: PMC10081864. 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 - ScienceDirect</p> <p>4. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, et al. 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 Jan;176(1):77-84. doi: 10.7326/M22-2141. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36508742; PMCID: PMC9753458. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System: A Population-Based Cohort Study: Annals of Internal Medicine: Vol 176, No 1 (acpjournals.org)</p> <p>5. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, McQuillen DP, Wachter RM, Sax PE. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Nonhospitalized Vaccinated Patients With Coronavirus Disease 2019. <i>Clin Infect Dis.</i> 2023 Feb 18;76(4):563-572. doi: 10.1093/cid/ciac673. PMID: 35986628; PMCID: PMC9452095. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Nonhospitalized Vaccinated Patients With Coronavirus Disease 2019 Clinical Infectious Diseases Oxford Academic (oup.com)</p>
Str.79	<p>Rozdział 11. <u>Kluczowe informacje i wnioski</u></p> <p>Uwagi eksperta – lekarza specjalisty chorób zakaźnych, kierownika Zakładu Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych dla województwa mazowieckiego:</p> <p>Stwierdzam, że obecnie istnieje silne uzasadnienie dla uznania produktu Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) za lek niezbędny w leczeniu chorych na COVID-19, zwłaszcza w sytuacji braku na polskim rynku innych leków oddziałujących na replikację wirusa SARS-CoV2. Lek powinien mieć refundację apteczną, w praktyce lekarza POZ, w poradniach</p>

	<p>specjalistycznych i szpitalach, ponieważ tam trafiają pacjenci we wczesnej fazie infekcji.</p> <p>Badania obserwacyjne, jak zaznaczono na początku akapitu rozdziału 11, pochodziły z danych zapisanych w rejestrach i bazach szpitalnych. Podczas trwania pandemii COVID-19, w sytuacji działań wyższej konieczności i w trybie natychmiastowym, dokumentacja medyczna mogła być niejednokrotnie niekompletna, skrótowa, niejednolita. Z tego względu, w badaniach obserwacyjnych, zarówno analizowane parametry kliniczne, odpowiedź na leczenie, jak i dobór populacji badanych i grup kontrolnych – zawierał wiele dystraktorów; chociaż Arbiter podkreślił w swojej opinii, że większość prób zachowała <i>score matching</i>.</p> <p>Od początku pandemii, wielokrotnie zmieniały się wytyczne, rekomendacje i SOC. Dlatego w opisach badań obserwacyjnych trudno jest podać odniesienie efektów terapii swoistych (przeciwwirusowych) do SOC. Jest to widoczne zwłaszcza w naszym kraju. Ponadto, SOC był odmienny zależnie od kraju, regionu, warunków systemowych opieki zdrowotnej i okresu pandemii.</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

* 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.

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.)

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.