

Odpowiedzi na ocenę zgodności z wymaganiami minimalnymi i uzupeł- nienie analiz

Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19



W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy klinicznej (punkt I.1 Pisma):

Uwaga nr I.1: „Przegląd nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: w AKL wnioskodawcy nie uwzględniono finansowanych ze środków publicznych w dniu złożenia przedmiotowego wniosku leków:

- remdesiwir (Veklury);
- molnupirawir (Lagevrio).

Zgodnie z przywołanym rozporządzeniem Ministra Zdrowia wnioskowaną technologię medyczną należy porównać ze wszystkimi technologiami alternatywnymi finansowanymi ze środków publicznych w dniu składania wniosku. Dodatkowo powyższe leki są zalecane do leczenia populacji docelowej w odnalezionych rekomendacjach klinicznych (w tym polskich PTELChZ 2022). Przedstawione w APD wnioskowanie dotyczące powyższych leków nie stanowi wystarczającego uzasadnienia, dla nieuwzględnienia ich jako komparatorów.

Tym samym nie są spełnione również wymagania dla całości §5 (w tym w szczególności okoliczności wynikające z §5 ust. 6 pkt 1-3) i § 6. Rozporządzenia”

Odpowiedź wnioskodawcy:

W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i zaleceń klinicznych dotyczących terapii COVID-19 u osób dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów niewymagających tlenoterapii. W związku z dużą dynamiką zmian, jakie zachodzą w leczeniu COVID-19 skupiono się jedynie na dokumentach opublikowanych w 2022 i 2023 r. Należy jednak podkreślić, że wiedza o przebiegu zakażenia COVID-19 i o możliwościach jego leczenia nieustannie poszerza się i zmienia. Skutkuje to przedstawieniem w odnalezionych opracowaniach metod leczenia obecnie tracących na znaczeniu lub wręcz nierekomendowanych w nowszych dokumentach. Dotyczy to zwłaszcza najstarszych z omawianych zaleceń.

Zgodnie z odnalezionymi na dzień złożenia wniosku wytycznymi praktyki klinicznej, w tym polskimi wytycznymi PTELChZ 2022, w leczeniu chorych na COVID-19 objawowych, z chorobą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu choroby rekomendowano leczenie przeciwwirusowe – będącą przedmiotem wniosku terapią złożoną nirmatrelwir + rytonawir oraz remdesiwirem lub molnupirawirem.

Należy zauważyć, jednak, że za wykluczeniem leczenia przeciwwirusowego molnupirawirem i remdesiwirem jako komparatorów w ramach niniejszych analiz przemawiają:

- Zagadnienia rejestracyjne dotyczące tych terapii:
 - Produkt leczniczy Lagevrio (molnupirawir) nie był zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej (UE) w momencie złożenia wniosku o refundację produktu leczniczego Paxlovid, w związku z negatywną opinią wydaną przez *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) 23 lutego 2023 r. W opinii tej wskazano, że na podstawie przedłożonych wyników badania MOVE-OUT (prowadzonego wśród chorych na COVID-19 o łagodnym do umiarkowanego przebiegu, niehospitalizowanych i niezaszczepionych, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka rozwoju ciężkiego przebiegu

choroby) komitet CHMP nie jest w stanie potwierdzić skuteczności tego leku w zakresie zmniejszenia ryzyka hospitalizacji lub zgonu lub skrócenia czasu trwania choroby. Dodatkowo, nie jest możliwe wskazanie grup pacjentów, u których zastosowanie molnupirawiru wiązałoby się z osiągnięciem korzyści klinicznych (CHMP EMA Lagevrio 2023).

- Produkt leczniczy Veklury (remdesiwir) jest zarejestrowany na terenie UE m.in. we wskazaniu zbliżonym do leczenia choroby COVID-19 u dorosłych oraz młodzieży i dzieci (o masie ciała co najmniej 40 kg), którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Forma podania remdesiwiru tj. infuzja dożylna uniemożliwia samodzielne jego zastosowanie przez pacjenta. Lek ten może być podawany wyłącznie w warunkach szpitalnych lub w warunkach leczenia ambulatoryjnego, jednak jedynie, gdy możliwe jest zapewnienie warunków leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji. Przeciwnie, lek Paxlovid, z uwagi na postać tabletek, odznacza się łatwością dawkowania dla pacjenta i może być udostępniany w refundacji aptecznej, do leczenia domowego.
- Zagadnienia refundacyjne dotyczące tych terapii:
 - W przedłożonych analizach zawarto informację, że Minister Zdrowia podjął decyzję o udostępnieniu leku Lageverio (molnupirawir) na poziomie krajowym uwzględniając rekomendacje EMA z dnia 19 listopada 2021 r. (EMA Lagevrio 2021) oraz z uwagi na dopuszczenie tego leku do obrotu w Wielkiej Brytanii. Zgodnie z decyzją Ministra Zdrowia lek ten był udostępniany placówkom medycznym podstawowej opieki zdrowotnej, jak i innym podmiotom leczniczym, prowadzącym leczenie pacjentów z COVID-19 nieodpłatnie w ramach dostaw z Rządowej Agencji Rezerw Strategicznych (RARS), po złożeniu zamówienia w Systemie Dystrybucji Szczepionek (MZ Lagevrio 2022, MZ Lagevrio 2022a). Należy podkreślić, że rekomendacja EMA z dnia 19 listopada 2021 r. dotycząca produktu leczniczego Lageverio miała jedynie wesprzeć organy krajowe, które mogły podjąć decyzję o możliwym wczesnym zastosowaniu leku przed dopuszczeniem go do obrotu (MZ Lageverio 2022), a więc należy przyjąć, że z chwilą wydania właściwej decyzji przez komitet CHMP przy EMA, przypadająca na dzień złożenia wniosku o refundację leku Paxlovid (tj. 23 lutego 2023 r.), nie jest ona już obowiązująca. Wypowiedzi przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia podane do wiadomości publicznej przed złożeniem wniosku o refundację leku Paxlovid wskazywały, że „zainteresowanie gabinetów POZ lekami było nikłe” a „zasoby leków są wysokie”, w związku z czym „rząd zrezygnował z zakupu molnupirawiru” (MZ Lagevrio 2022b). Wypowiedzi te wskazują jasno, że pomimo stworzenia takiej możliwości placówkom POZ molnupirawir nie był w rzeczywistości podawany na szeroką skalę, a więc nie stanowił powszechnej praktyki klinicznej w okresie przed złożeniem wniosku o refundację leku Paxlovid. Dodatkowo lek Lageverio był wydawany pacjentom dorosłym z rozpoznaniem COVID-19, w przypadku wystąpienia objawów COVID-19 nie wcześniej niż w ostatnich 5 dniach przed jego przepisaniem, w przypadku gdy pacjent należał do grupy ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, tj. potwierdzono wystąpienie co najmniej jednego z podanych czynników: wiek >65 lat, aktywny proces nowotworowy (nowotwory złośliwe), leczenie immunosupresyjne, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie, cukrzyca, POCHP, otyłość (BMI ≥35), przewlekła choroba nerek, wrodzone błędy odporności, pacjent jest pensjonariuszem domu pomocy społecznej (MZ Lagevrio 2022, MZ Lagevrio 2022a). Populacja, w której mógł być stosowany lek Lageverio nie jest w pełni tożsama z populacją wnioskowaną dla leku Paxlovid (gdzie sprecyzowano bardziej zawężające kryteria).
 - Podobnie produkt leczniczy Veklury mógł być zamawiany przez podmioty lecznicze prowadzące leczenie pacjentów z COVID-19 nieodpłatnie w ramach dostaw z Rządowej Agencji Rezerw Strategicznych, po złożeniu zamówienia w Systemie Dystrybucji Szczepionek. Należy jednak zauważyć, że z uwagi na dożylną formę podania remdesiwiru

uprawnione jest założenie, że lek ten był stosowany wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego (i być może ambulatoryjnego, w placówkach zapewniających możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji), przy czym zgodnie z wypowiedzią z dnia 20 kwietnia 2023 r. dr Grażyny Cholewińskiej-Szymańskiej, mazowieckiej konsultant wojewódzkiej w dziedzinie chorób zakaźnych „po zniesieniu stanu epidemii w 2022 r. [tj. 16 maja 2022 r., przyp. red.] rząd został zwolniony z obowiązku zakupów centralnych”. W odpowiedzi na pismo wysłane przez dr Grażynę Cholewińską-Szymańską do Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia 1 marca 2023 r. podano ponadto, że „zapas produktów leczniczych przekazywanych dotychczas nieodpłatnie do szpitali w magazynach RARS się skończył” (Lurka 2023). Dodatkowo niedawna wypowiedź rzecznika Ministerstwa Zdrowia pana Wojciecha Andrusiewicza wskazuje wprost, że Ministerstwo Zdrowia zdecydowało nie finansować zakupu remdesiwiru ze środków publicznych. Za decyzją tą stały wyniki dostępnych analiz i opracowań oraz rekomendacja AOTMiT uznające terapię tą za nieskuteczną lub bardzo mało skuteczną w leczeniu pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem COVID-19 (PAP 2023).

- Rekomendacje wiodących agencji HTA i opublikowane przeglądy systematyczne:
 - Dnia 29 lutego 2023 r. na portalu NICE opublikowano dokument stanowiący rekomendację dot. leków stosowanych w leczeniu COVID-19 zgodnie z którym terapia lekiem Paxlovid jest jedyną rekomendowaną terapią przeciwwirusową w leczeniu pacjentów niewymagających hospitalizacji (NICE 2023). Molnupirawir i remdesiwir posiadają jedynie rekomendację warunkową w populacjach pacjentów niewymagających hospitalizacji (NICE 2023b). Dodatkowo, w związku z niezakończoną jeszcze oceną NICE (proces ID6261) 21 lutego 2023 r. opublikowano draft rekomendacji, w którym analitycy NICE wprost wymienili zarówno molnupirawir, jak i remdesiwir wśród terapii nierekomendowanych do leczenia COVID-19, w ramach ich wskazania rejestracyjnego (NICE 2023a).
 - Wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Cochrane Collaboration, niezależną, międzynarodową organizację typu *non-profit*, w którym uwzględniono jedno badanie RCT prowadzone wśród chorych na COVID-19 o łagodnym przebiegu, niehospitalizowanych, wskazują, że istnieje niepewność związana z korzyścią kliniczną odnotowywaną w tej populacji wynikająca z bardzo niskiej jakości dowodów naukowych. Ekspertki wskazują, że leczenie remdesiwirem może mieć wpływ jedynie na zmniejszenie ryzyka pogorszenia klinicznego (hospitalizacji) w okresie 28 dni (RR=0,28 [95% CI: 0,11; 0,75], przy czym ryzyko błędu systematycznego (*bias*) dla oceny tego punktu końcowego zostało określone jako wysokie (Grundeis 2023).

Z uwagi na powyższe leczenie przeciwwirusowe molnupirawirem i remdesiwirem nie stanowi właściwego komparatora w ramach niniejszych analiz.

CHMP EMA Lagevrio 2023	CHMP EMA. Refusal of the marketing authorisation for Lagevrio (molnupiravir). EMA/82948/2023. Published: 24 February 2023. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-lagevrio-molnupiravir_en.pdf Data ostatniego dostępu: 24.05.2023 r.
EMA Lagevrio 2021	EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19. Published: 19/11/2021. Dostępne on-line pod adresem:

	<p>https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19 Data ostatniego dostępu: 24.05.2023 r.</p>
<i>Grundeis 2023</i>	<p>Grundeis F, Ansems K, Dahms K, Thieme V, Metzendorf MI, Skoetz N, Benstoem C, Mikolajewska A, Griesel M, Fichtner F, Stegemann M. Remdesivir for the treatment of COVID-19. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2023 Jan 25;1(1):CD014962.</p>
<i>Lurka 2023</i>	<p>Lurka K. Nie ma czym leczyć pacjentów z COVID-19. W: Termedia. Opublikowano: 20.04.2023 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.termedia.pl/mz/Nie-ma-czym-leczyc-pacjentow-z-COVID-19,51275.html Data ostatniego dostępu: 24.05.2023 r.</p>
<i>MZ Lageverio 2022</i>	<p>Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktu leczniczego LAGEVRIO, molnupiravir. Opublikowano: 09.02.2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktu-leczniczego-lagevrio-molnupiravir Data ostatniego dostępu: 24.05.2023 r.</p>
<i>MZ Lagevrio 2022a</i>	<p>Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie stosowania produktu leczniczego LAGEVRIO/MOL-NUPIRAVIR przez świadczeniodawców. Opublikowano: 28.01.2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-stosowania-produktu-leczniczego-lagevriomolnupiravir-przez-swiadczeniodawcow Data ostatniego dostępu: 24.05.2023 r.</p>
<i>MZ Lagevrio 2022b</i>	<p>Posiedzenie doraźnego Zespołu problemowego ds. ochrony zdrowia. Opublikowano: 26.07.2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.gov.pl/web/dialog/posiedzenie-doraznego-zespolu-problemowego-ds-ochrony-zdrowia7 Data ostatniego dostępu: 24.05.2023 r.</p>
<i>NICE 2023</i>	<p>NICE. Casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, sotrovimab and tocilizumab for treating COVID-19. <i>Technology appraisal guidance [TA878].</i> Published: 29 March 2023. Dostępne on-line pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta878 Data ostatniego dostępu: 24.05.2023 r.</p>
<i>NICE 2023a</i>	<p>Molnupiravir, remdesivir and tixagevimab plus cilgavimab for treating COVID-19 [ID6261]. In development [GID-TA11297]. Final draft guidance. Published: 21 February 2023. Dostępne on-line pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11297/documents/final-appraisal-determination-document Data ostatniego dostępu: 24.05.2023 r.</p>
<i>NICE 2023b</i>	<p>NICE. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [NG191] Last updated: 29 March 2023 Dostępne on-line pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326 Data ostatniego dostępu: 24.05.2023 r.</p>

PAP 2023	Polska Agencja Prasowa. „Terapia nieskuteczna lub mało skuteczna”. Jest decyzja resortu zdrowia w sprawie leku Remdesivir. Opublikowano: 27.03.2023 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.pap.pl/aktualnosci/news%2C1553439%2Cterapia-nieskuteczna-lub-malo-skuteczna-jest-decyzja-resortu-zdrowia-w Data ostatniego dostępu: 24.05.2023 r.
----------	--

W odpowiedzi na uwagi na dotyczące analizy ekonomicznej (punkty II.1-3 Pisma):

Uwaga nr II.1: „Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w AE w tabeli 9. błędnie przedstawiono wartości parametrów, na podstawie których oszacowano liczbę zgonów z powodu COVID-19 pacjentów leczonych ambulatoryjnie i hospitalizowanych.”.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Uwaga Agencji zasadna, poprawioną wersję tabeli 9 przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Liczba zgonów z powodu COVID-19 u osób dorosłych (analiza podstawowa).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Liczba zgonów z powodu COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	4 583	Prognoza IHME na okres 01.04.2022-31.03.2023 (parametr <i>seir_daily_unscaled_mean</i> modelu IHME)
Udział dorosłych (18+) w liczbie zgonów z powodu COVID-19	99,9%	„Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19”, okres od 01.04.2022
Liczba zgonów z powodu COVID-19 (dorośli)	4 578	Iloczyn powyższych wartości
w tym: zgony pacjentów leczonych ambulatoryjnie	517	11,3% łącznej liczby zgonów (na podst. GUS)
zgony pacjentów hospitalizowanych	4 060	88,7% łącznej liczby zgonów (na podst. GUS)

Analogiczna omyłka znalazła się również w załączniku 15.4 (Tabela 79), w omówieniu parametrów scenariusza analizy wrażliwości z alternatywnym przebiegiem epidemii. Poprawioną wersję tabeli przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Liczba zgonów z powodu COVID-19 u osób dorosłych (scenariusz z alternatywnym przebiegiem epidemii).

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Liczba zgonów z powodu COVID-19 (wszystkie grupy wiekowe)	68 263	Prognoza IHME na okres 01.02.2021-31.01.2022 (parametr <i>seir_daily_unscaled_mean</i> modelu IHME)

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Udział dorosłych (18+) w liczbie zgonów z powodu COVID-19	100,0%	„Statystyki zakażeń i zgonów z powodu COVID-19 z uwzględnieniem zaszczepienia przeciw COVID-19”, okres 01.02.2021-31.01.2022
Liczba zgonów z powodu COVID-19 (dorośli)	68 234	Iloczyn powyższych wartości
w tym: zgony pacjentów leczonych ambulatoryjnie	7 710	11,3% łącznej liczby zgonów (na podst. GUS)
zgony pacjentów hospitalizowanych	60 523	88,7% łącznej liczby zgonów (na podst. GUS)

Wskazane omyłki dotyczą jedynie wersji tekstowej raportu i nie wpływają na dalsze obliczenia i wyniki analiz.

Uwaga nr II.2: „AE wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: w AE wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla uwzględnionych w podstawowym wariancie parametrów dotyczących skuteczności terapii lekiem Paxlovid, w szczególności nie wskazano przyczyny uwzględnienia wartości parametru „Zmniejszenie liczby hospitalizacji” dla populacji mITT1 z badania EPIC-HR.”

Odpowiedź wnioskodawcy:

W analizie podstawowej, skuteczność produktu Paxlovid w zapobieganiu hospitalizacji i zgonów przyjęto na poziomie 87,8%, tj. względnej redukcji (RRR) hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu bez względu na przyczynę w okresie 28 dni w populacji mITT1 z badania EPIC-HR (RR = 0,12 (0,06; 0,24); $p < 0,0001$; RRR = 87,8%; zob. *AKL Paxlovid 2022*). Ze względu na zbyt niską liczbę zgonów w badaniu, niezależne oszacowanie wpływu leczenia na zmniejszenie liczby zgonów nie było wiarygodne, stąd też dla obu punktów końcowych (hospitalizacja i zgon) przyjęto ten sam parametr skuteczności oszacowany dla łącznego zdarzenia obejmującego hospitalizację i zgony; warto jednak zaznaczyć, że w badaniu EPIC-HR nie zaobserwowano zgonów w ramieniu Paxlovid, przy 12 zgonach w ramieniu SoC, co oznacza, że skuteczność obliczona w oparciu o niewielką liczbę zdarzeń (96,0%) była nawet wyższa od przyjętej w analizie.

Populacja mITT1 z badania EPIC-HR obejmowała chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów [zgodnie z kryteriami włączenia] i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu COVID-19. Biorąc pod uwagę, że:

- zgodnie z ChPL Paxlovid należy podać jak w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów

- w warunkach polskich przeciwciała monoklonalne nie są rutynowo stosowane w leczeniu COVID-19,

populację mITT1 uznano za najbardziej zbliżoną do populacji, która otrzyma wnioskowaną technologię w warunkach rzeczywistej praktyki.

Należy zaznaczyć, że względna skuteczność leku Paxlovid w populacji mITT2, uwzględniającej dodatkowo pacjentów, którzy w momencie randomizacji zostali poddani lub spodziewano się, że zostaną poddani leczeniu terapeutycznymi mAb, była zbliżona jak w populacji mITT1 (86,7% vs 87,8%). Wartość ICUR przy założeniu skuteczności z populacji mITT2 również zmienia się nieznacznie ([REDACTED]).

Uwaga nr II.3: „Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust.9 pkt 1 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: w AE nie przetestowano kluczowych dla wiarygodnego oszacowania wyników zdrowotnych ocenianej technologii, alternatywnych założeń dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii medycznej w aktualnie dominującym wariantcie COVID-19 „omikron” (zwłaszcza wartość skuteczności interwencji w redukcji hospitalizacji)”

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wpływ parametrów skuteczności ocenianej technologii oceniano w jednokierunkowej analizie wrażliwości, przyjmując zakres zmienności $\pm 10\%$ oszacowania podstawowego dla redukcji ryzyka hospitalizacji (79,0% i 96,6%).

Poniżej przedstawiono uzupełnione wyniki analizy scenariuszy z uwzględnieniem oszacowań względnej skuteczności leku Paxlovid w zapobieganiu hospitalizacji z powodu COVID-19 i zgonów z badań obserwacyjnych, włączonych do analizy klinicznej (AKL Paxlovid 2022).

- Scenariusze D1-D2 w oparciu o badanie, w którym oceniano zarówno hospitalizacje jak i zgony z powodu COVID-19 (Dryden-Peterson 2023)
- Scenariusz D3: pesymistyczny scenariusz z założeniem najniższej skuteczności ocenianej technologii w redukcji hospitalizacji (Wong 2022) i zgonów (Arbel 2022) z powodu COVID-19 spośród odnalezionych badań obserwacyjnych
- Scenariusze D4-D5 w oparciu o metaanalizę badań: dla hospitalizacji i zgonów z powodu COVID-19 (D4) oraz hospitalizacji i zgonów z powodu bez względu na przyczynę (D5); w scenariuszu D5 przyjęto, że względna redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 będzie taka jak RRR dla hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny.

Zestawienie uwzględnionych scenariuszy skuteczności produktu Paxlovid na podstawie badań obserwacyjnych zamieszczono w tabeli.

Tabela 3. Scenariusze AW dotyczące skuteczności praktycznej produktu Paxlovid.

Scenariusz AW	Parametr modelu	Wartość (RRR = 1-RR)	Źródło (punkt końcowy w badaniu)
D1	Redukcja ryzyka hospitalizacji i zgonów z powodu COVID-19	0,44 (= 1-0,56)	<i>Dryden-Peterson 2023</i> (hospitalizacje i zgony z powodu COVID-19)
D2	Redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19	0,40 (=1-0,60)	<i>Dryden-Peterson 2023</i> (hospitalizacje z powodu COVID-19)
	Redukcja ryzyka zgonu z powodu COVID-19	0,71 (=1-0,29)	<i>Dryden-Peterson 2023</i> (zgony z powodu COVID-19)
D3	Redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19	0,24 (=1-0,76)	<i>Wong 2022</i> (hospitalizacje z powodu COVID-19)
	Redukcja ryzyka zgonu z powodu COVID-19	0,53 (=1-0,47)	<i>Arbel 2022</i> (zgony z powodu COVID-19)
D4	Redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19	0,46 (=1-0,54)	Metaanaliza badań <i>Arbel 2022, Dryden-Peterson 2023, Gentry 2023</i> i <i>Shah 2022</i> (hospitalizacje z powodu COVID-19)
	Redukcja ryzyka zgonu z powodu COVID-19	0,65 (=1-0,35)	Metaanaliza badań <i>Arbel 2022, Dryden-Peterson 2023</i> (zgony z powodu COVID-19)
D5	Redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19	0,54 (=1-0,46)	Metaanaliza badań <i>Gentry 2023, Ganatra 2022, Hashash 2022</i> i <i>Park 2022</i> (hospitalizacje bez względu na przyczynę)
	Redukcja ryzyka zgonu z powodu COVID-19	0,84 (=1-0,16)	Metaanaliza badań <i>Gentry 2023, Ganatra 2022, Hashash 2022</i> i <i>Shah 2022</i> (zgony bez względu na przyczynę)

Wyniki analizy przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno w wariantach z RSS i bez RSS, z perspektywy płatnika publicznego (PPP) i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Tabela 4. Wyniki dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości CUA, z uwzględnieniem RSS, PPP.

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Model krótkookresowy										
Analiza podstawowa			539 955 579 zł			73 311				
D1			539 955 579 zł			73 311				
D2			539 955 579 zł			73 311				
D3			539 955 579 zł			73 311				
D4			539 955 579 zł			73 311				
D5			539 955 579 zł			73 311				
Model dożywotni										
Analiza podstawowa			4 359 711 185 zł			1 174 529				
D1			4 359 711 185 zł			1 174 529				
D2			4 359 711 185 zł			1 174 529				
D3			4 359 711 185 zł			1 174 529				
D4			4 359 711 185 zł			1 174 529				
D5			4 359 711 185 zł			1 174 529				

Tabela 5. Wyniki dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości CUA, z uwzględnieniem RSS, PPP+P.

Scenariusz	Koszty- Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY- Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Model krótkookresowy										
Analiza podstawowa			559 811 512 zł			73 311				
D1			559 811 512 zł			73 311				
D2			559 811 512 zł			73 311				

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
D3			559 811 512 zł			73 311				
D4			559 811 512 zł			73 311				
D5			559 811 512 zł			73 311				
Model dożywotni										
Analiza podstawowa			5 822 762 510 zł			1 174 529				
D1			5 822 762 510 zł			1 174 529				
D2			5 822 762 510 zł			1 174 529				
D3			5 822 762 510 zł			1 174 529				
D4			5 822 762 510 zł			1 174 529				
D5			5 822 762 510 zł			1 174 529				

Tabela 6. Wyniki dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości CUA, bez uwzględnienia RSS, PPP.

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Model krótkookresowy										
Analiza podstawowa			539 955 579 zł			73 311				
D1			539 955 579 zł			73 311				
D2			539 955 579 zł			73 311				
D3			539 955 579 zł			73 311				
D4			539 955 579 zł			73 311				
D5			539 955 579 zł			73 311				
Model dożywotni										
Analiza podstawowa			4 359 711 185 zł			1 174 529				

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
D1			4 359 711 185 zł			1 174 529				
D2			4 359 711 185 zł			1 174 529				
D3			4 359 711 185 zł			1 174 529				
D4			4 359 711 185 zł			1 174 529				
D5			4 359 711 185 zł			1 174 529				

Tabela 7. Wyniki dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości CUA, bez uwzględnienia RSS, PPP+P.

Scenariusz	Koszty-Paxlovid [zł]	W tym wydatki na lek [zł]	Koszty- SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY-Paxlovid	QALY- SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Paxlovid [zł]
Model krótkookresowy										
Analiza podstawowa			559 811 512 zł			73 311				
D1			559 811 512 zł			73 311				
D2			559 811 512 zł			73 311				
D3			559 811 512 zł			73 311				
D4			559 811 512 zł			73 311				
D5			559 811 512 zł			73 311				
Model dożywotni										
Analiza podstawowa			5 822 762 510 zł			1 174 529				
D1			5 822 762 510 zł			1 174 529				
D2			5 822 762 510 zł			1 174 529				
D3			5 822 762 510 zł			1 174 529				
D4			5 822 762 510 zł			1 174 529				
D5			5 822 762 510 zł			1 174 529				

W każdym scenariuszu AW z uwzględnieniem wyników skuteczności praktycznej zaobserwowano

W odpowiedzi na uwagi na dotyczące analizy wpływu na budżet (punkt III.1 Pisma):

Uwaga nr III.1: „Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: w BIA wnioskodawcy, w ramach analizy scenariuszy skrajnych, nie uwzględniono danych dotyczących najwyższych wartości rozpowszechnienia przedmiotowej jednostki chorobowej w populacji Polski (szczyt pandemii tj. marzec-maj 2021 r.). W związku z wyjątkowym charakterem COVID-19 (pierwsza globalna pandemia w czasach nowożytnych), nieuwzględnienie historycznych skrajnych danych dla wartości parametrów dotyczących zachorowalności i rozpowszechnienia choroby w populacji Polski, uniemożliwia wiarygodną ocenę wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika.

W związku z powyższym proszę o uwzględnienie najwyższych historycznych danych epidemiologicznych w ramach obliczeń dla skrajnych scenariuszy BIA wnioskodawcy.”

Odpowiedź wnioskodawcy:

W analizie załączonej do wniosku, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz odzwierciedlający sytuację epidemiczną / przebieg kliniczny COVID-19 z okresu przed dominacją wariantu Omikron (02.2021-01.2022), w całości obejmujący okres szczytu pandemii wskazany przez Agencję (marzec-maj 2021 r.). W scenariuszu tym modyfikowano nie tylko poziomy zachorowań na COVID-19, lecz również innych wskaźników epidemiologicznych z ww. okresu (hospitalizacje, zgony, zajęte łóżka na OiT), gdyż poszczególne parametry są ściśle ze sobą powiązane (proporcja hospitalizacji / zgonów i zachorowań zmieniała się w czasie, w zależności od dominującego wariantu wirusa oraz poziomu zapadalności rejestrowanej).

W odpowiedzi na uwagę Agencji, w ramach dodatkowego scenariusza skrajnego uwzględniono najwyższe historyczne dane epidemiologiczne w populacji Polski, tj. roczny przedział czasowy, w którym liczba potwierdzonych zachorowań była najwyższa od początku pandemii (4,0 mln przypadków w okresie 03.2021-02.2022 – na podst. danych z modelu IHME). Przedział ten w całości uwzględnia okres szczytu pandemii wskazany przez Agencję (marzec-maj 2021 r.). Wstępnie rozważano również wykonanie scenariusza z historyczną zachorowalnością w szczycie pandemii wskazanym przez Agencję (03-05.2021) z ekstrapolacją na okres roczny (tj. przyjęcie rocznej liczby zachorowań równej czterokrotności liczby

zachorowań w ww. okresie), jednak z uwagi na obserwowaną sezonowość zachorowań podejście to uznano za niezasadne, a obliczona w ten sposób roczna liczba zachorowań znacząco przekraczałaby maksymalną roczną zachorowalność obserwowaną historycznie w Polsce.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach, w zależności od podejścia do kalkulacji pozostałych wskaźników (hospitalizacji / zgonów / pobyków na OiT):

- Wariant 1: Liczby hospitalizacji (w tym osobodni na OiT), zgonów (w tym dla populacji refundacyjnej) przyjęto z okresu odpowiadającego danym dot. zachorowalności (03.2021-02.2022); w wariantcie tym przyjęto ponadto, że [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (zgodnie z danymi NFZ, w okresie najwyższej zachorowalności nie obserwowano nadreprezentacji zachorowań w grupach wysokiego ryzyka – 65+ i 75+; zob. *AE Paxlovid 2022*)
- Wariant 2: Liczby hospitalizacji (w tym osobodni na OiT), zgonów (w tym dla populacji refundacyjnej) wyznaczono przy założeniu takich samych prawdopodobieństw hospitalizacji / zgonów / przyjęcia na ICU jak w analizie podstawowej (tj. zgodnie z przebiegiem pandemii podczas dominacji wariantu Omikron); innymi słowy, liczbę hospitalizacji / zgonów / osobodni na ICU zwiększono względem wariantu podstawowego proporcjonalnie do wzrostu liczby zachorowań.

Nie uwzględniano wariantu z założeniem wyłącznie wyższej liczby zachorowań (tj. z zachowaniem podstawowej liczby hospitalizacji i zgonów). Wariant ten uznano za nierealistyczny, gdyż odzwierciedlałby on hipotetyczny, nieobserwowany historycznie przebieg epidemii (ze względu na silną współzależność ww. wskaźników, dane dotyczące zachorowań, hospitalizacji i zgonów powinny pochodzić z tego samego przedziału czasowego / fali pandemii).

Wyniki dodatkowego scenariusza skrajnego przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 8 i

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wariant 1	Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Scenariusz istniejący	1 971 642 940 zł	1 971 642 940 zł
	Wydatki inkrementalne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wariant 2	Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Scenariusz istniejący	2 129 519 684 zł	2 129 519 684 zł
	Wydatki inkrementalne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 9 – wpływ na budżet; Tabela 10 i Tabela 11 – prognozowane wydatki na refundację leku Paxlovid).

Tabela 8. Wpływ na budżet (dodatkowy wariant skrajny z założeniem maksymalnej epidemiologii); perspektywa płatnika publicznego (PPP), z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wariant 1	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	1 971 642 940 zł	1 971 642 940 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wariant 2	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	2 129 519 684 zł	2 129 519 684 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████

Tabela 9. Wpływ na budżet (dodatkowy wariant skrajny z założeniem maksymalnej epidemiologii); perspektywa płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wariant 1	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	1 971 642 940 zł	1 971 642 940 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wariant 2	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	2 129 519 684 zł	2 129 519 684 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████

Tabela 10. Wydatki na Paxlovid (dodatkowy wariant skrajny z założeniem maksymalnej epidemiologii); perspektywa płatnika publicznego (PPP), z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wariant 1	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wariant 2	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████

Tabela 11. Wydatki na Paxlovid (dodatkowy wariant skrajny z założeniem maksymalnej epidemiologii); perspektywa płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wariant 1	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wariant 2	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł

Wydatki inkrementalne

Ponadto, w uzupełnieniu analizy wrażliwości uwzględniono – analogicznie jak wykonane na prośbę Agencji w analizie ekonomicznej – scenariusze oparte na skuteczności leku Paxlovid z badań obserwacyjnych (omówienie poszczególnych scenariuszy – zob. Uwaga nr II.3). Wyniki zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Wyniki dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości BIA – perspektywa płatnika publicznego (PPP), z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Podstawowy	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Paxlovid		
D1	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Paxlovid		
D2	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Paxlovid		
D3	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Paxlovid		
D4	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Paxlovid		
D5	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Paxlovid		

Tabela 13. Wyniki dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości BIA – perspektywa płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Podstawowy	Scenariusz nowy		

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne	■	■
	Refundacja Paxlovid	■	■
	Scenariusz nowy	■	■
D1	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne	■	■
	Refundacja Paxlovid	■	■
	Scenariusz nowy	■	■
D2	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne	■	■
	Refundacja Paxlovid	■	■
	Scenariusz nowy	■	■
D3	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne	■	■
	Refundacja Paxlovid	■	■
	Scenariusz nowy	■	■
D4	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne	■	■
	Refundacja Paxlovid	■	■
	Scenariusz nowy	■	■
D5	Scenariusz istniejący	539 955 579 zł	539 955 579 zł
	Wydatki inkrementalne	■	■
	Refundacja Paxlovid	■	■
	Scenariusz nowy	■	■