



## Rekomendacja nr 76/2023

z dnia 11 lipca 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**

**Paxlovid (nirmatrelvirum + ritonavirum)**

**we wskazaniu: COVID-19 u pacjentów dorosłych,  
którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone  
ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelvirum + ritonavirum) we wskazaniu: COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 na zaproponowanych warunkach.

### Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest produkt leczniczy Paxlovid, zarejestrowany do stosowania w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci choroby, uszczegółowione w dalszej części rekomendacji. Analizowany wniosek refundacyjny odnosi się tym samym do węższego wskazania niż rejestracyjne.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii została oparta o wyniki 1 badania RCT EPIC-HR, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia nirmatrelwiru i ritonawiru (NIR+RIT) z najlepszym leczeniem standardowym (ang. *standard of care*, SoC) + placebo (PLC), przeprowadzonego podczas występowania wirusa w wariantcie Delta. Uwzględniono również wyniki 19 badań obserwacyjnych, 4 przeglądów systematycznych z metaanalizą, 4 przeglądów systematycznych bez metaanalizy. W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego, celem dostarczenia dodatkowych danych na temat skuteczności skojarzenia nirmatrelwir-rytonawir przeciwko nowszym subwariantom omikronowym SARS-CoV, analitycy Agencji odnaleźli także jedno dodatkowe badanie RWE Aggarwal 2023.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego (hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni) w badaniu EPIC-HR w populacji MITT1 wykazała, iż w grupie NIR+RIT wystąpił on u 8 chorych (0,77%), natomiast w grupie PLC u 66 pacjentów (6,31%), bezwzględna redukcja ryzyka wyniosła 5,62%, a względna - 87,8%. W grupie placebo odnotowano 12 zgonów (1,15%) i żadnego w NIR+RIT. Wszystkie wykazane różnice były istotne statystycznie.

Dodatkowo włączone przez Agencję badanie Aggarwal 2023 wykazało, iż leczenie nirmatrelwirem i rytonawirem wiązało się z istotnymi statystycznie: niższą szansą 28-dniowej hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (0,9% vs 1,4%; OR=0,45 [95% CI: 0,33; 0,62]), niższą szansą 28-dniowej hospitalizacji z powodu COVID-19 w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (0,7% vs 1,2%; OR=0,40 [95%CI: 0,28; 0,57]), niższą szansą zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (0,1% vs 0,2%; OR=0,15 [95%CI: 0,03; 0,50]). Ponadto, wśród hospitalizowanych pacjentów w badanej kohorcie leczenie nirmatrelwirem-rytonawirem wiązało się z krótszym średnim czasem pobytu w szpitalu w porównaniu z grupą nieleczoną: 3,4 dni vs 5,2 dni (RR=0,70 [95% CI 0,53; 0,93]). Dodatkowo wykazano, że grupa otrzymująca nirmatrelwir-rytonawir miała mniejsze szanse wizyty na oddziale ratunkowym w ciągu 28 dni w porównaniu z grupą kontrolną (3,9% vs 4,7; OR=0,74 [95% CI 0,63; 0,87]).

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa, na podstawie badania EPIC-HR wykazano 251 zdarzeń niepożądanych ogółem (22,6%) w grupie NIR + RIT oraz 266 (23,9%) w grupie placebo. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Do odnotowanych wyników istotnych statystycznie należało: 18 (1,6%) ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie NIR + RIT oraz 74 (6,6%) w grupie placebo. Ponadto, 0 zgonów w grupie NIR + RIT oraz 13 zgonów (1,2%) w grupie placebo oraz 86 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (7,8%) w grupie NIR + RIT oraz 42 zdarzenia (3,8%) w grupie placebo. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania EPIC-HR są zgodne z wynikami z badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, najczęstszymi działaniami niepożądanymi wskazanymi w ChPL Paxlovid oraz informacjami z baz danych: FAERS (FDA), EudraVigilance (EMA) oraz VigiAccess (WHO).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu leczniczego *ChPL Paxlovid* były: zaburzenia smaku (5,6%), biegunka (3,1%), ból głowy (1,4%) i wymioty (1,1%). W bazie FDA, FAERS (ang. *Adverse Event Reporting System*) odnotowano łącznie 31 681 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 5114 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 230 zgonów. W bazie EMA – *EudraVigilance* odnaleziono dane na temat 5909 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Paxlovid. Do pięciu najczęstszych należały zaburzenia układu nerwowego (n=2405; 40,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n=2348; 39,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=2135; 36,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=1194; 20,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n= 698; 11,8%).

Ponadto, należy zaznaczyć, iż ze względu na mechanizm działania leku, stosując skojarzenie nirmatrelwir + rytonawir należy rozważyć potencjalne niebezpieczne interakcje farmakologiczne z innymi lekami oraz listę przeciwwskazań, zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego Paxlovid, do których należy stosowanie produktów leczniczych, których klirens w znacznym stopniu zależy od CYP3A oraz w przypadku których zwiększone stężenia mogą prowadzić do ciężkich zagrażających życiu reakcji, a które są stosowane we wnioskowanej populacji. Z badania EPIC-HR wyłączenie zostali pacjenci, stosujący wyżej wymienione leki, co wpływa istotnie na niepewność wnioskowania.

Należy zaznaczyć, iż przedstawiona analiza kliniczna charakteryzuje się szeregiem ograniczeń, do których przede wszystkim należy brak badań przedstawiających skuteczność wnioskowanej technologii medycznej względem aktualnie dominujących szczepów wirusa wywołującego COVID-19. Aktualnie wśród szczepów COVID-19 dominują linie potomne wariantu Omicron XBB. 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) obarczona jest wysoką niepewnością. W kontekście aktualnego zagrożenia związanego z SARS-CoV-2, spodziewane korzyści ze stosowania leku mogą być mniejsze niż wykazane w badaniach klinicznych, a w odniesieniu do przyszłych wariantów wirusa - niepewne. Istotne byłoby monitorowanie efektywności terapii w zwalczaniu infekcji kolejnymi wariantami wirusa.

Włączone dodatkowo do analizy badanie Aggrawal 2023 nie rozwiewa wszystkich wątpliwości, ponieważ populacja chorych włączona do badania (Kolorado-USA) nie odpowiada w pełni obecnej populacji chorych w Polsce (m.in. pod względem stopnia wyszczepialności), a czas trwania objawów nie był dostępny w analizowanym zbiorze danych, więc autorzy nie byli w stanie potwierdzić wystąpienia objawów w ciągu 5 dni u pacjentów leczonych nirmatrelwirem-rytonawirem wymaganym przez zezwolenie FDA na stosowanie w nagłych wypadkach, nie opisano szczegółowo charakterystyki populacji „high risk”, stanowiącej populację badania, rozpoczęcie leczenia NIR+RIT następowało do 10-ego dnia od pozytywnego wyniku testu na obecność SARS-COV-2, a także nie oceniano śmiertelności z powodu COVID-19 i tylko oceniano 28-dniową śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny.

Porównanie ryzyka hospitalizacji pomiędzy wariantami Delta i Omicron wykazało, że dla wariantu Omicron (na podstawie badania Dryden-Peterson 2023) wynosi ono 0,55% w grupie NIR + RIT vs 0,97% w grupie SoC (RR 0,56 [95% CI 0,42; 0,75]) oraz 0,54 % w grupie NIR + RIT vs 1,2% w grupie SoC (RR 0,42 [95% CI 0,27; 0,65]) na podstawie badania Arbel 2022. Ryzyko hospitalizacji/śmierci dla wariantu Delta na podstawie badania EPIC- HR wyniosło natomiast 0,77% w grupie NIR + RIT vs 6,31% w grupie SoC (RR 0,12 [95% CI 0,06; 0,24]).

Zwrócono także uwagę na ograniczoną możliwość zastosowania leku w populacjach pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz niepewność efektu terapeutycznego wynikających z przeciwwskazań do zastosowania ocenianej technologii w przypadku gdy pacjenci stosują inne leki, takie jak wybrane antagonisty receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych, leki przeciwdławicowe, np. ranolazyna, leki przeciwarytmiczne takie jak amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, chinidyna, leki przeciwnowotworowe takie jak neratynib, wenetoklaks, leki przeciwzakrzepowe, np. rywaroksaban, leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne, np. klozapina, lurazydon, pimozyd, kwetiapina, leki przeciwdepresyjne (zarówno trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, jak i selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny), leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, np. sylodosyna, niektóre leki immunosupresyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi, zarówno inhibitory reduktazy HMG-CoA i inhibitory mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP) i wiele innych. Należy rozważyć podejście wielodyscyplinarne (na przykład z udziałem lekarzy i specjalistów farmakologii klinicznej) w celu określenia, kiedy najlepiej jest rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Paxlovid, biorąc pod uwagę opóźnione działanie ostatnio odstawionego induktora CYP3A. Pacjenci stosujący ww. terapie byli wyłączeni z badań klinicznych.

Biorąc pod uwagę ograniczenia wynikające z badanych populacji, ograniczenia związane ze stosowanymi terapiami w chorobach współistniejących, zaproponowana we wniosku populacja, w której Paxlovid mógłby być zastosowany nie jest w pełni adekwatna i wymaga weryfikacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy oraz dodatkowymi oszacowaniami Agencji, stosowanie produktu leczniczego Paxlovid w miejsce terapii standardowej (budezonid

w formie wziewnej, leki przeciwgorączkowe, leki przeciwkaszlowe, leki przeciwbólowe, witaminę D3) jest droższe i skuteczniejsze, a oszacowane wartości ICUR znajdują się [redacted] progno opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W kontekście niepewności efektu zdrowotnego, zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, zarówno w perspektywie NFZ ([redacted] w I. roku, [redacted] w II. roku w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku w wariantcie z RSS), jak i w perspektywie wspólnej ([redacted] w I. roku, [redacted] w II. roku w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku w wariantcie z RSS).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u pacjentów niewymagających hospitalizacji zalecana przede wszystkim jest ocena stanu ogólnego przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, monitorowanie saturacji tlenem oraz ocenę czynników ryzyka rozwoju ciężkiej postaci COVID-19. W ramach leczenia objawowego pacjenci mogą wymagać zastosowania leków przeciwgorączkowych oraz leków przeciwkaszlowych (PTELChZ 2022 dla wariantu delta i omikron). Brak jest wystarczających dowodów klinicznych by rekomendować nirmatrelwir + rytonawir lub remdesiwir lub przeciwciała monoklonalne w populacji chorych w pełni zaszczepionych, u których nie wykrywa się przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2 (anty-RBD) i przy braku czynników ryzyka nieuzyskania odpowiedzi na szczepienie (ESCIMID 2022 dla wariantu delta). W związku ze zmianą sytuacji epidemicznej i aktualnie dominującym w Polsce wariantem Omicron SARS-CoV-2, opublikowane zalecenia przez AOTMiT – Farmakoterapia COVID-19 – Aktualizacja (wersja 3.0, 28 lutego 2022 r.) należy uznać za nieaktualne do czasu zakończenia procesu aktualizacji zaleceń. Rekomendacje zostały sformułowane na podstawie wyników badań klinicznych, które zostały przeprowadzone przed dominacją wariantu Omicron. Zmieniający się charakter SARS-CoV-2 nie pozwala na uogólnienie wyników dowodów naukowych dla skuteczności leków w Covid-19 testowanych w okresie dominacji wariantów pre-Omicron. Ciężkość przebiegu COVID-19 różni w zależności od dominującego wariantu SARS-CoV-2 wywołującego infekcję, co potwierdzają dane dotyczące liczby hospitalizacji i zgonów w Polsce i w innych krajach europejskich

Odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną dotyczącą refundacji produktu leczniczego Paxlovid we wskazaniu COVID-19. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkowy efekt w leczeniu COVID-19 w porównaniu do terapii standardowej. Zwraca się także uwagę na ograniczenie stosowania leku do populacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby do postaci ciężkiej. Rekomendacja negatywna wydana przez NCPE w 2022 roku odnosi się w uzasadnieniu do zaproponowanej przez Wnioskodawcę ceny leku.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Paxlovid, tabletki powlekane, 150 mg + 100 mg, 30, tabl. (20 tabletek z nirmatrelwirem + 10 tabletek z rytonawirem), GTIN: 05415062386538, cena zbytu netto: [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt.

Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Koronawirusy należą do rodziny Coronaviridae i są szeroko rozpowszechnione u ludzi i innych ssaków. Powodują infekcje górnych dróg oddechowych, prowadząc do łagodnych i umiarkowanych objawów podobnych do przeziębienia. Wysoce patogenne koronawirusy są natomiast przyczyną ciężkiego zapalenia płuc i stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia.

Czynnikiem etiologicznym choroby COVID-19 jest wirus SARS-CoV-2, którego transmisja odbywa się drogą kropelkową oraz przez zanieczyszczone przedmioty i powierzchnie. Wirus jest obecny w wielu płynach ustrojowych (wydzielina z nosa i gardła, plwocina, stolec, tży, krew). Okres jego inkubacji wynosi od 2 do 14 dni przed wystąpieniem objawów, a pacjenci mogą pozostawać zakaźni do dwóch tygodni od ustąpienia objawów. Zakażenie często przebiega bezobjawowo lub łagodnie, z gorączką, kaszlem oraz dusznością. W bardziej zaawansowanej postaci choroby pojawiają się śródmiąższowe zmiany zapalne w płucach. W ciężkich postaciach klinicznych, pod koniec pierwszego tygodnia od wystąpienia pierwszych objawów dochodzi do rozwoju ostrej niewydolności oddechowej, która postępując doprowadza do niewydolności wielonarządowej i zgonu chorego. Zakażenie może wywołać objawy chorobowe ze strony układu pokarmowego (zapalenie żołądka, jelit), czy też zmiany w układzie nerwowym. Według raportów WHO, śmiertelność osób z rozpoznaniem COVID-19 częściej występuje u osób w podeszłym wieku, z chorobami współistniejącymi takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, wirusowe zapalenie wątroby typu B, otyłość, choroby nowotworowe, przewlekła choroba nerek. Śmiertelność wynosi od 0 do 8% i jest zróżnicowana w poszczególnych krajach, gdyż zależy od jakości opieki zdrowotnej ze szczególnym uwzględnieniem wyposażenia i dostępności oddziałów intensywnej terapii, ale także m.in. od zmienności genetycznej wirusa. Podstawą jest leczenie wspomagające, uzależnione od stanu klinicznego pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom.

Obecnie wariantem dominującym wirusa w Europie (od stycznia 2022 r.) jest wariant Omicron i jego subwarianty, w Polsce subwariant XBB.1.5. Na podstawie analiz krajowych baz danych (Belgia, Dania i Anglia) porównano wskaźniki hospitalizacji w okresie dominacji wariantu Omicron względem wcześniejszych wariantów Alpha i Delta. Wyniki odnalezionych prac (Bager 2022, Nyberg 2022, dane Niemieckiego Instytutu Medycyny Tropikalnej) wskazują na co najmniej 2-krotny spadek hospitalizacji w przypadku infekcji wywołanej wariantem Omicron względem Delta. Wyniki pracy Twohig 2022 wskazują z kolei na zbliżone ryzyko hospitalizacji w przypadku infekcji wywołanych wariantami Alpha i Delta. Odnotowano także skrócenie czasu hospitalizacji średnio o 3-4 dni, co jest zgodne z danymi polskimi dla okresów dominacji wariantów pre-Omicron (średni czas hospitalizacji: 9,26 dni) i Omicron (5,11 dni). Ponadto, analizy w podgrupach ze względu na status zaszczepienia (Bager 2022) wskazują na niższe ryzyko hospitalizacji osób, które przyjęły 2 lub 3 dawki względem grupy, która otrzymała nie więcej niż 1 dawkę szczepionki (RR=0,24 (95% CI: 0,22; 0,26)). Wyniki zidentyfikowanych prac (analizy krajowych baz danych – Anglia, Belgia) wskazują na ponad 65% redukcję ryzyka zgonu z powodu COVID-19 w przypadku infekcji wywołanych wariantem Omicron względem Delta (Nyberg 2022 HR=0,31 (95 CI: 0,26; 0,37); Ward 2022 RR=0,34 (95% CI: 0,25; 0,46)).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla nirmatrelwiru i rytonawiru, w ocenianym wskazaniu, wskazał najlepsze leczenie standardowe (SoC, ang. *standard of care*), które obejmuje: budezonid w formie wziewnej, leki przeciwgorączkowe, leki przeciwkaszlowe, leki przeciwbólowe, witaminę D3.

Wybór komparatorów został uznany za zasadny i zgodny z aktualną praktyką kliniczną, tj. zalecaniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w przypadku pacjentów

w pierwszym stadium choroby (chorych skąpoobjawowych z  $SpO_2 \geq 94\%$ , nie wymagających tlenoterapii i hospitalizacji) i zgodny z rzeczywistą praktyką kliniczną stosowaną w warunkach polskich.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Nirmatrelwir (NIR) jest peptydomimetycznym inhibitorem głównej proteazy (Mpro) wirusa SARS-CoV-2, określanej również jako proteaza 3CLpro (ang. *3C-like protease*) lub proteaza nsp5. Hamowanie proteazy Mpro wirusa SARS-CoV-2 uniemożliwia przetwarzanie prekursorów poliproteinowych, co zapobiega replikacji wirusa. Mechanizm działania rytonawiru (RIT) polega na hamowaniu metabolizmu nirmatrelwiru, w którym pośredniczy CYP3A, zapewniając w ten sposób zwiększone stężenie nirmatrelwiru w osoczu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), lek Paxlovid wskazany jest do stosowania 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.

Wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego wskazania leku Paxlovid i odnosi się do leczenia choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) (potwierdzonej zarejestrowanym testem PCR lub antygenowym) u objawowych (rozpoczęcie leczenia w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów) pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19), i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, definiowane jako:

- 1) obecność przynajmniej 3 czynników ryzyka spośród następujących:
  - wiek  $\geq 65$  lat,
  - otyłość ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ),
  - przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg stosowania codziennej terapii),
  - choroby sercowo-naczyniowe: zawał serca, udar, przemijający epizod niedokrwienności (TIA), niewydolność serca, dławica piersiowa, kardiomiopatia, stan po: pomostowaniu aortalno-wieńcowym, przezskórnej interwencji wieńcowej, endarterektomii tętnicy szyjnej, pomostowaniu aorty,
  - cukrzyca,
  - przewlekła choroba nerek
- 2) Rozpoznanie niedoboru odporności lub przewlekłe stosowanie immunosupresantów:
  - kortykosteroidów systemowych w dawce równoważnej  $\geq 20$  mg prednizonu dziennie przez co najmniej 14 następujących po sobie dni w okresie ostatnich 30 dni,
  - leków biologicznych, leków immunomodulujących lub przeciwnowotworowych w okresie ostatnich 90 dni
- 3) Aktywny nowotwór złośliwy

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Wnioskodawca do przeglądu systematycznego włączył 1 pierwotne badanie z randomizacją:

- EPIC-HR, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją, porównujące skojarzenie nirmatrelwiru i rytonawiru (NIR + RIT) z placebo (PBO). Typ hipotezy: superiority. Interwencje: NIR w dawce 300 mg/dzień + RIT w dawce 100 mg/dzień, podawane co 12 godzin przez 5 dni (łącznie 10 dawek) vs PBO podawane co 12 godzin przez 5 dni (łącznie 10 dawek). Liczba pacjentów w poszczególnych populacjach:
  - FAS (ang. *Full Analysis Set*) – składająca się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, bez względu na to czy otrzymali przypisany lek (N = 2246; NIR+RIT n=1120, PBO n=1126),
  - mITT – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji, byli na co najmniej jednej wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu  $\leq 3$  dni od wystąpienia objawów i żaden z pacjentów na początku badania nie przyjmował przeciwciał monoklonalnych, stosowanych w leczeniu COVID-19 (N=1379; NIR+RIT n=697, PBO n=682) – główny punkt końcowy,
  - mITT1 – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji, byli na co najmniej jednej wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu  $\leq 5$  dni od wystąpienia objawów i żaden z pacjentów na początku badania nie przyjmował przeciwciał monoklonalnych, stosowanych w leczeniu COVID-19 (N=2085; NIR+RIT n=1039, PBO n=1046) – drugorzędowy punkt końcowy,
  - mITT2 – obejmująca 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  $\leq 5$  dni od wystąpienia objawów (N=2224; NIR+RIT n=1109 vs PBO n=1115) – drugorzędowy punkt końcowy (odpowiada populacji rejestracyjnej).

Populacja mITT1 jest najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

W przeglądzie uwzględniono również wyniki 19 badań obserwacyjnych:

- 13 badań obserwacyjnych z właściwą grupą kontrolną (14 publikacji): Arbel 2022, Dryden-Peterson 2023, Ganatra 2022, Gentry 2023, Hashash 2022, Liu 2023, Najjar-Debbiny 2022, Park 2022, Shah 2022 (publikacje Shah 2022 i Shah 2023), Wai 2023, Wong 2022, Wong 2023, Yip 2022,
- 6 badań obserwacyjnych bez właściwej grupy kontrolnej / pojedynczych kohort (6 publikacji): Bruno 2022, Gentile 2022, Malden 2022, Ranganath 2022, Razonable 2022, Tiseo 2022.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki 4 przeglądów systematycznych z metaanalizą, których celem była ocena skuteczności terapii NIR+RIT przeciwko COVID-19 w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego (SoC) i placebo: Amani 2022, Cheema 2023, Reis 2022 i Zheng 2023 oraz 4 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: Akinosoglou 2022, Chourasia 2023, Focosi 2023 i Lai 2022.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego, celem dostarczenia dodatkowych danych na temat skuteczności skojarzenia nirmatrelwir-rytonawir przeciwko nowszym subwariantom omikronowym

SARS-CoV-2 analitycy Agencji odnaleźli jedno dodatkowe badanie RWE Aggarwal 2023, które spełnia kryteria włączenia do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy. Populacja wejściowa do badania jest zbliżona do populacji polskiej, obecnie chorującej na COVID-19, tj. 80% populacji w badaniu była zaszczepiona, a okres badania odpowiada okresowi dominacji wariantu Omicron w Kolorado. Spośród 28 167 pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 w okresie od 26 marca do 25 sierpnia 2022 r., 21 493 spełniło kryteria włączenia do badania. 9881 pacjentów otrzymało leczenie nirmatrelwirem-rytonawirem, a 11 612 nie było leczonych.

Wnioskodawca ocenił jakość włączonego do analizy klinicznej badania RCT za pomocą narzędzia Risk of Bias (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 oraz za pomocą skali Jadad. Badanie EPIC-HR charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich analizowanych obszarach.

Badania z grupą kontrolną bez randomizacji oceniano jako dobrej jakości (większość 9/9 punktów) wg kwestionariusza NOS, badania jednoramienne/pojedyncze kohorty uzyskały ocenę od 4 do 7 punktów w skali NICE, na 8 możliwych, a opracowania wtórne oceniono za pomocą skali AMSTAR 2 i otrzymały one niską lub bardzo niską ocenę wiarygodności.

### *Skuteczność*

#### Badanie EPIC-HR- populacja mITT1

##### *Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni*

Wyżej wymieniony punkt końcowy wystąpił u 8 chorych (0,77%) w grupie NIR+RIT oraz u 66 pacjentów (6,31%) w grupie placebo (RD= 5,62% (95% CI: 4,03; 7,21),  $p < 0,001$ ), względna redukcja ryzyka wyniosła 87,8% (RR= 0,12 [95% CI: 0,06; 0,24],  $p < 0,0001$ , NNT= 19 [95% CI: 15; 26]). W grupie placebo odnotowano 12 zgonów (1,15%) oraz żadnego w grupie NIR+RIT (RR= 0,04 (95% CI: 0,00, 0,67),  $p = 0,0255$ , NNT= 88 (95% CI: 55; 211)).

##### *Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19*

Wykazano, iż mediana czasu do osiągnięcia przez pacjentów trwałego złagodzenia objawów docelowych COVID-19 była istotnie statystycznie mniejsza dla grupy NIR+RIT w porównaniu do grupy placebo, 13 vs 15 dni, HR = 1,3 (95% CI: 1,1; 1,4),  $p < 0,0001$ . Podobne wyniki uzyskano dla trwałego ustąpienia objawów docelowych COVID-19 – mediana czasu była istotnie statystycznie mniejsza dla grupy NIR+RIT w porównaniu do grupy placebo, 16 vs 19 dni, HR = 1,1 (95% CI: 1,1; 1,4),  $p = 0,0008$ .

##### *Wizyty medyczne z powodu COVID-19 ogółem*

Ryzyko wizyt medycznych z powodu COVID-19 (w tym hospitalizacji) było istotnie statystycznie, o 75% mniejsze w grupie NIR+RIT w porównaniu do grupy kontrolnej: RR= 0,25 (95% CI: 0,16; 0,40),  $p < 0,0001$ , NNT= 17 (95% CI: 13; 24).

Dla większości analizowanych rodzajów wizyt medycznych z powodu COVID-19, nieobejmujących hospitalizacji, nie stwierdzono znamienych różnic między NIR+RIT, a PBO. Wyjątkiem są wizyty na SOR, dla których ryzyko było istotnie statystycznie, o 70% niższe podczas analizowanej terapii w odniesieniu do grupy PBO, RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,75),  $p = 0,0098$ , NNT = 75 (95% CI: 44; 260).

##### *Wiremia SARS-CoV-2*

Terapia NIR+RIT zmniejszała istotnie statystycznie wiremię wirusa SARS-CoV-2 w 5 dniu badania średnio o 0,695 [SE: 0,085] (95% CI: -0,861; -0,530)  $\log_{10}$  kopii/ml względem poziomu wyjściowego miana wirusa.

#### Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

##### *Hospitalizacja lub zgon (Gentry 2023 i Dryden-Peterson 2023- wariant Omicron)*



W obu badaniach podczas terapii NIR+RIT odnotowano istotną statystycznie redukcję ww. punktu końcowego. Gentry 2023 wykazał, że ryzyko jakiegokolwiek hospitalizacji lub zgonu bez względu na przyczynę było o 59% mniejsze niż w grupie kontrolnej (RR = 0,41 [95% CI: 0,29; 0,59], NNT = 17 [95% CI: 13; 26],  $p < 0,0001$ ), natomiast Dryden-Peterson 2023 wykazał, iż ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19 było o 44% mniejsze niż w grupie bez terapii przeciwwirusowej (RR = 0,56 [95% CI: 0,42; 0,75]).

#### *Hospitalizacja*

Wyżej wymieniony punkt końcowy był oceniany w 10 badaniach z grupą kontrolną. W 6 z nich przedstawiono dane na temat hospitalizacji bez względu na przyczynę lub nie sprecyzowano informacji o przyczynach przyjęć do szpitala (Gentry 2023, Ganatra 2022, Hashash 2022, Park 2022, Shah 2022 i Yip 2022), w 5 podano dane na temat hospitalizacji z powodu COVID-19 (Arbel 2022, Dryden-Peterson 2023, Gentry 2023, Shah 2022 i Wang 2022). W badaniu Shah 2022 przedstawiono informacje na temat hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego, a w badaniu Wai 2023 przedstawiono informacje na temat hospitalizacji z powodu nieplanowanych ponownych przyjęć do szpitala.

W większości analizowanych badań, w których oceniano jakąkolwiek hospitalizację wykazano, że w okresie maksymalnie 30 dni obserwacji ryzyko jej wystąpienia jest istotnie statystycznie niższe podczas terapii NIR+RIT. Różnica nie była istotna statystycznie jedynie w badaniu Park 2022.

Podobnie, w większości analizowanych badań, w których oceniano hospitalizację z powodu COVID-19 wykazano, że w okresie maksymalnie 35 dni obserwacji ryzyko jej wystąpienia jest istotnie statystycznie niższe podczas terapii NIR+RIT. Różnica nie była istotna statystycznie jedynie dla populacji w wieku 40-64 lata w badaniu Arbel 2022. Ponadto, istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia podczas terapii NIR+RIT w porównaniu do braku leczenia dotyczyło też oceny: hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego (HR = 0,48 [95% CI: 0,45; 0,51] ), jak i ponownej nieplanowanej hospitalizacji (OR = 0,37 [95% CI: 0,23, 0,60]).

#### *Zgony*

Dane na temat zgonów wśród pacjentów z COVID-19 odnaleziono w 7 badaniach - w 5 z nich (Gentry 2023, Ganatra 2022, Hashash 2022, Shah 2022 i Wong 2022) przedstawiono informacje na temat zgonów bez względu na przyczynę, w dwóch (Arbel 2022, Dryden-Peterson 2023,) z powodu COVID-19, a w jednym (Wong 2022) dodatkowo podczas hospitalizacji.

We wszystkich analizowanych badaniach, w których oceniano występowanie zgonów bez względu na przyczynę, ryzyko jego wystąpienia było istotnie statystycznie mniejsze podczas terapii produktem Paxlovid. Dla zgonów z powodu COVID-19 wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść wnioskowanej terapii dla populacji w wieku  $\geq 65$  lat z badania Arbel 2022, oraz w badaniu Dryden-Peterson 2023.

#### *Konieczność leczenia na oddziale intensywnej terapii*

W populacji ogólnej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii między NIR+RIT, a grupą kontrolną z badania Wong 2022. W badaniu Hashash 2022 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść NIR+RIT u pacjentów z zapalną chorobą jelit [RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,81),  $p = 0,0353$ , NNT = 54 (95% CI: 33; 149)].

#### Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej

##### *Skuteczność leczenia pierwotnego zakażenia*

Hospitalizacja lub zgon bez względu na przyczynę, wystąpiły u  $<1\%$  pacjentów w okresie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia (0,9% w Bruno 2022) natomiast w okresie do 30 dni od rozpoczęcia leczenia – u 5,45% pacjentów (Gentile 2022). Hospitalizacja lub zgon z powodu COVID-19 były oceniane w dwóch badaniach i w obu wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów:  $< 1\%$  w okresie obserwacji 14 dni od

rozpoczęcia leczenia (0,9% w Gentile 2022) oraz w okresie do 30 dni od pierwszego dodatniego testu (0,8% w Tiseo 2022).

Informacje dotyczące zgonów podano w pięciu publikacjach. W trzech badaniach nie raportowano żadnego zgonu, ogółem ani związanego z COVID-19, w okresie obserwacji 2 tygodni (Gentile 2022), jak i 30 dni (Ranganath 2022, Razonable 2022). W badaniu Tiseo 2022 wystąpił 1 zgon (0,4% leczonych pacjentów, nie podano przyczyny), natomiast w badaniu Bruno 2022 raportowano w 30-dniowym okresie obserwacji 2 zgony (1,21% leczonych pacjentów; pacjentka z rozsiałym rakiem piersi, z licznymi przerzutami oraz pacjent z zawałem serca).

Informacje na temat hospitalizacji ogółem podano w 3 publikacjach. W 2 badaniach ich odsetek wynosił < 1%. W badaniu Ranganath 2022 hospitalizacja wystąpiła u 2 pacjentów (0,4% w okresie obserwacji 2 tygodnie). W badaniu Gentile 2022 hospitalizacja wystąpiła u 1 pacjenta (0,9% w okresie obserwacji 30 dni). Natomiast w badaniu Bruno 2022 hospitalizacja wystąpiła u 7 z pacjentów (4,24 % w okresie obserwacji 30 dni).

#### Badanie Aggarwal 2023- wariant Omicron

Leczenie nirmatrelwirem-rytonawirem wiązało się z istotnymi statystycznie: niższą szansą 28-dniowej hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (0,9% vs 1,4%; OR=0,45 [95% CI: 0,33; 0,62]), niższą szansą 28-dniowej hospitalizacji z powodu COVID-19 w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (0,7% vs 1,2%; OR=0,40 [95%CI: 0,28; 0,57]), niższą szansą zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (0,1% vs 0,2%; OR=0,15 [95%CI: 0,03; 0,50]). Ponadto, wśród hospitalizowanych pacjentów w badanej kohorcie leczenie nirmatrelwirem-rytonawirem wiązało się z krótszym średnim czasem pobytu w szpitalu w porównaniu z grupą nieleczoną: 3,4 dni vs 5,2 dni (RR=0,70 [95% CI 0,53; 0,93]). Dodatkowo wykazano, że grupa otrzymująca nirmatrelwir-rytonawir miała mniejsze szanse wizyty na oddziale ratunkowym w ciągu 28 dni w porównaniu z grupą kontrolną (3,9% vs 4,7; OR=0,74 [95% CI 0,63; 0,87]).

#### Ryzyko hospitalizacji – Delta vs Omicron

Ryzyko hospitalizacji/śmierci dla wariantu Omicron na podstawie badania Dryden-Peterson 2023 wyniosło 0,55% w grupie NIR + RIT vs 0,97% w grupie SoC (RR 0,56 [95% CI 0,42; 0,75]) oraz 0,54 % w grupie NIR + RIT vs 1,2% w grupie SoC (RR 0,42 [95% CI 0,27; 0,65]) na podstawie badania Arbel 2022. Ryzyko hospitalizacji/śmierci dla wariantu Delta na podstawie badania EPIC- HR wyniosło natomiast 0,77% w grupie NIR + RIT vs 6,31% w grupie SoC (RR 0,12 [95% CI 0,06; 0,24]).

#### Bezpieczeństwo

##### Badanie EPIC-HR

Zaobserwowano 251 zdarzeń niepożądanych ogółem (22,6%) w grupie NIR + RIT oraz 266 (23,9%) w grupie placebo. Wyniki te nie były jednak istotne statystycznie. Odnotowano 18 (1,6%) ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie NIR + RIT oraz 74 (6,6%) w grupie placebo (RR 0,23 [95 %CI 0,14; 0,39],  $p < 0,0001$ , RD -0,05 [95% CI -0,07; -0,03], NNT= 20 (16;30),  $p < 0,0001$ ). Odnotowano 0 zgonów w grupie NIR + RIT oraz 13 zgonów (1,2%) w grupie placebo (RR 0,04 [95 %CI 0,00; 0,62],  $p = 0,0219$ , RD -0,01 [95% CI -0,02; -0,01], NNT= 86 (55; 196),  $p = 0,0005$ ).

Odnotowano 86 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (7,8%) w grupie NIR + RIT oraz 42 zdarzenia (3,8%) w grupie placebo (RR 2,15 [95 %CI 1,47; 3,14],  $p < 0,0001$ , RD 0,04 [95% CI 0,02; 0,06], NNH= 26 (17; 49),  $p < 0,0001$ ).

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano:

- biegunkę: 34 zdarzenia (3,1%) w grupie NIR + RIT oraz 18 zdarzeń (1,6%) w grupie placebo (RR 1,93 [95 %CI 1,08; 3,43],  $p = 0,0259$ , RD 0,01 [95% CI 0,00; 0,03], NNH= 69 (37; 511),  $p = 0,0235$ ),

- dreszcze: 5 zdarzeń (0,5%) w grupie NIR + RIT oraz 0 zdarzeń w grupie placebo (RD 0,00 [95% CI 0,00; 0,01], p=0,0405),
- zaostrzenie COVID-19: 3 zdarzenia (0,3 %) w grupie NIR + RIT oraz 14 zdarzeń (1,3 %) w grupie placebo (RR 0,21 [95 %CI 0,06; 0,74], p=0,0154, RD -0,01 [95% CI -0,02; 0,00], NNT= 102 (59; 380), p=0,0075),
- zapalenie płuc związane z COVID-19: 7 zdarzeń (0,6 %) w grupie NIR + RIT oraz 41 zdarzeń (3,7 %) w grupie placebo (RR 0,17 [95 %CI 0,07; 0,37], p<0,0001, RD -0,03 [95% CI -0,04; -0,02], NNT= 33 (24; 55), p<0,0001),
- zaburzenia układu nerwowego ogółem: 80 zdarzeń (7,2 %) w grupie NIR + RIT oraz 26 zdarzeń (2,3 %) w grupie placebo (RR 3,26 [95 %CI 2,08; 5,11], p<0,0001, RD 0,05 [95% CI 0,03; 0,07], NNH= 21 (16; 33), p<0,0001)

#### Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w publikacji Wong 2023 i dotyczyły one analizy zaburzeń wątroby. Dla większości analizowanych PK nie wykazano IS różnic w częstości między grupą NIR+RIT, a grupą bez terapii antywirusowej, z wyjątkiem punktu końcowego „uszkodzenie wątroby kategorii 1”, które występowało ok. 1,5 razy częściej podczas terapii NIR+RIT [RR = 1,55 (95% CI: 1,04; 2,31), NNH = 38 (95% CI: 18; 326), p = 0,0310].

W badaniu Park 2022 przedstawiono dane na temat częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej NIR+RIT: AEs ogółem- 17 chorych (15,3%), nudności lub zgaga- 7 (6,3%), biegunka- 5 (4,5%), gorzki smak w ustach- 3 (2,7%) i wysypka skórna- 2 (1,8%).

#### Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej

Wystąpienie  $\geq 1$  zdarzenia niepożądanego raportowano w 2 badaniach: Gentile 2022 u 16,2% pacjentów w ciągu 14 dni obserwacji, natomiast w Tiseo 2022 u 49,2% pacjentów w ciągu 30 dni obserwacji.

W badaniu Tiseo 2022 raportowano odsetek pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 2 zdarzenia niepożądane – 5,9% w okresie 30 dni. Częstość występowania ciężkich skutków ubocznych oceniono w badaniu Bruno 2022 i wynosiła 1,22% w okresie 30 dni obserwacji. Do najczęściej raportowanych zdarzeń/reakcji niepożądanych stosowania NIR+RIT należały: gorzki smak w ustach (12,66% Bruno 2022), zaburzenia smaku (od 5,7% do 41,9% w 3 badaniach), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9,7% Tiseo 2022), nudności (3,6% Gentile 2022 i 8,86% Bruno 2022), biegunka (5,06% Bruno 2022 i 1,8% Gentile 2022), a także uczucie pieczenia w podbrzuszu (3,8% Bruno 2022).

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

##### *ChPL Paxlovid*

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu leczniczego Paxlovid były: zaburzenia smaku (5,6%), biegunka (3,1%), ból głowy (1,4%) i wymioty (1,1%).

##### *URPL*

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji. Na stronie internetowej Urzędu są dostępne natomiast informacje o rozpoczęciu przez EMA przeglądu danych dotyczących produktu leczniczego Paxlovid w leczeniu pacjentów z COVID-19 i warunkowym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu przez EMA.

##### *FDA*

Przedstawiono najczęstsze (występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów i z występującą różnicą  $\geq 5$  pacjentów) działania niepożądane: zaburzenia smaku, biegunka, nadciśnienie tętnicze i bóle mięśni. W bazie FDA, FAERS (ang. *Adverse Event Reporting System*) odnotowano łącznie 31 681 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 5114 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 230 zgonów. Do

najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Paxlovid, należały: dysgeuzja (n= 5 130; 16,1%), biegunka (n= 2703; 8,53%), nudności (n= 1758; 5,55%), kaszel (n= 1369; 4,32%) i bóle głowy (n = 1352; 4,27%)- stan na 21.06.2023.

#### *EMA - EudraVigilance*

Odnaleziono dane na temat 5909 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Paxlovid (stan na: 21.06.2023). Do pięciu najczęstszych należały zaburzenia układu nerwowego (n= 2405; 40,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n= 2348; 39,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=2135; 36,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n= 1194; 20,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n= 698; 11,8%).

#### *WHO*

W bazie VigiAccess, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre, zgromadzono 39 920 zgłoszeń dotyczących 78 540 działań niepożądanych występujących u chorych stosujących produkt Paxlovid) (stan na 21.06.2023). Do pięciu najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 19351; 25% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (14982; 19%), zaburzenia układu nerwowego (13716; 17%), zaburzenia żołądka i jelit (9806; 12%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4094; 5%).

#### *Ograniczenia analizy*

Przedstawiona przez Wnioskodawcę analiza kliniczna zawiera liczne ograniczenia, przede wszystkim:

- badanie RCT EPIC-HR było prowadzone w okresie, w którym wariantem dominującym był wariant Delta (16 lipca 2021 – 9 grudnia 2021 r.), charakteryzujący się wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby w porównaniu do aktualnie dominujących wariantów (Omicron),
- populacja badania obejmowała wyłącznie niezaszczepionych chorych, nie odpowiadając obecnej populacji polskiej, chorującej na COVID-19 (zmieniającą się ciężkość przebiegu COVID-19 w zależności od wariantu wirusa wywołującego infekcję),
- nie przedstawiono informacji na temat oceny jakości życia pacjentów,
- część danych z badania EPIC-HR zostało opisanych tylko w doniesieniach konferencyjnych oraz prezentacji i plakacie do nich,
- część badań obserwacyjnych została przeprowadzona na małych populacjach,
- w każdym z 3 badań obserwacyjnych bez właściwej grupy kontrolnej, w których oceniono bezpieczeństwo terapii lekiem Paxlovid w rzeczywistej praktyce klinicznej, przyjęto odmienną metodykę oceny, okres obserwacji i definicję raportowanych zdarzeń.

Ponadto, dodatkowo włączone do analizy badanie Aggrawal 2023 ma także kilka ograniczeń:

- populacja chorych przedstawiona w badaniu (Kolorado-USA) nie odpowiada w pełni obecnej populacji chorych w Polsce; różnice pojawiają się pod względem rasowym (w badaniu rasa kaukaska stanowiła 80%) oraz stopnia wyszczepialności (80% w badaniu vs 60% w Polsce),
- czas trwania objawów nie był dostępny w analizowanym zbiorze danych, więc autorzy nie byli w stanie potwierdzić wystąpienia objawów w ciągu 5 dni u pacjentów leczonych nirmatrelwirem-rytonawirem wymaganym przez zezwolenie FDA na stosowanie w nagłych wypadkach,
- nie opisano szczegółowo charakterystyki populacji „high risk”, stanowiącej populację badania,

- rozpoczęcie leczenia NIR+RIT następowało do 10-ego dnia od pozytywnego wyniku testu na obecność SARS-COV-2,
- nie oceniano śmiertelności z powodu COVID-19 i tylko oceniano 28-dniową śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

W ramach podstawowej analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w jednorocznym horyzoncie czasowym oraz przeprowadzono dodatkowe modelowanie w horyzoncie dożywotnim.

Dla modelu krótkookresowego (horyzont 1 rok) nie uwzględniono dyskontowania kosztów. Dla modelu dożywotniego uwzględniono stopy dyskontowe równe 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.

#### Wyniki analizy podstawowej- horyzont jednoroczny

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, stosowanie skojarzenia nirmatrelwir (NIR)+ rytonawir (RIT) + leczenie standardowe (SoC) w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze, zarówno w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej.

Oszacowany ICUR dla porównania NIR/RIT+ SoC vs SoC wyniósł:

- [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS (perspektywa NFZ),
- [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS (perspektywa wspólna).

Wartości te znajdują się [ ] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### Wyniki analizy podstawowej- horyzont dożywotni

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, stosowanie skojarzenia nirmatrelwir (NIR)+ rytonawir (RIT) + leczenie standardowe (SoC) w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze, zarówno w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej.

Oszacowany ICUR dla porównania NIR/RIT+ SoC vs SoC wyniósł:

- [ ] w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS (perspektywa NFZ),
- [ ] w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS (perspektywa wspólna).

Wartości te znajdują się [ ] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### Wyniki analizy podstawowej- na podstawie dodatkowych danych dotyczących wariantu Omicron (Dryden-Peterson 2023)

Oszacowany ICUR dla porównania NIR/RIT+ SoC vs SoC wyniósł:

- [ ] w wariacie w wariacie z RSS (perspektywa NFZ),

Wartość ta znajduje się [ ] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

- w perspektywie płatnika publicznego: [ ] z RSS i [ ] bez RSS,
- w perspektywie wspólnej: [ ] z RSS i [ ] bez RSS.

#### Wyniki analizy progowej wg wariantu oszacowanego przez Agencję na podstawie publikacji Dryden-Peterson 2023 (wariant Omicron)

- w perspektywie płatnika publicznego: [ ] z RSS i [ ] bez RSS,
- w perspektywie wspólnej: [ ] z RSS i [ ] bez RSS.

#### *Ograniczenia analizy*

Do ograniczeń analizy ekonomicznej (AE) Wnioskodawcy należy:

- nieuwzględnienie wyników dostępnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Paxlovid w aktualnie dominujących wariantach wirusa SARS-CoV-2, wywołującego COVID-19, 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,
- niepewność prognoz przyszłej sytuacji epidemicznej i przebiegu klinicznego COVID-19 w kolejnych falach,

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania RCT wykazującego wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem (SoC), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ +pacjent). W modelu przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przyjęto rozpoczęcie refundacji w listopadzie 2023 roku), wyniki przedstawione zostały w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego RSS i bez RSS.

Analizowano 2 scenariusze:

- istniejący, będący przedłużeniem aktualnej praktyki klinicznej zakładającej brak finansowania produktu Paxlovid ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu (założono, że wszyscy chorzy otrzymują leczenie objawowe bez zastosowania leków przeciwwirusowych-SoC),
- nowy, zakładający finansowanie produktu leczniczego Paxlovid w populacji wnioskowanej (zakłada, że wnioskowana interwencja będzie stopniowo rozpowszechniać się w leczeniu COVID-19 oraz zgodnie z założeniem wnioskodawcy stosowanie NIR/RIT jest terapią dodaną do SoC, więc w scenariuszu nowym udziały SoC się nie zmieniają).

Prognozowana przez Wnioskodawcę łączna liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wynosi: [ ] w I. roku refundacji oraz [ ] w II. roku refundacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, zarówno w perspektywie NFZ i perspektywie wspólnej. Wydatki te wyniosą:

- w perspektywie NFZ:
  - w wariantcie bez RSS: [redacted] w I. roku, [redacted] w II. roku,
  - w wariantcie z RSS: [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku.
- w perspektywie wspólnej:
  - w wariantcie bez RSS: [redacted] w I. roku, [redacted] w II. roku,
  - w wariantcie z RSS: [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku.

Wyniki dodatkowych scenariuszy analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z następującymi dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego (perspektywa NFZ z RSS):

- w wariantcie podstawowym: [redacted] w I. i [redacted] II. roku,
- w wariantcie obejmującym hospitalizacje i zgony z okresu 03.2021- 02.2022: [redacted] w I. i [redacted] w II. roku,
- w wariantcie obejmującym liczbę hospitalizacji/zgonów zwiększaną względem wariantu podstawowego proporcjonalnie do wzrostu liczby zachorowań z okresu 03.2021-02.2022: [redacted] w I. i [redacted] w II. roku.

#### Wyniki analizy wrażliwości

##### *Jednokierunkowa analiza wrażliwości*

- Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przejście alternatywnych wartości dla kosztów leku Paxlovid ([redacted]) oraz alternatywne wartości przyjęte dla liczby hospitalizacji w ramieniu interwencji ([redacted]).

##### *Scenariuszowa analiza wrażliwości*

- Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przejście alternatywnego oszacowania ryzyka hospitalizacji/zgonu w populacji refundacyjnej ([redacted]) oraz przyjęcie alternatywnych wartości dla zużycia zasobów związanych z OIT ([redacted]).

##### *Probabilistyczna analiza wrażliwości*

- Wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (175 926 zł/QALY) wynosi [redacted] w wariantcie z RSS w obu perspektywach.

##### *Ograniczenia analizy*

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 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.



## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Proponowany mechanizm polega na

Prognoszowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku wprowadzenia zakładanego rozwiązania wynosi rocznie. Oszczędności wykazane w analizie umożliwią pokrycie kosztów związanych z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej w całym horyzoncie analizy.

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

#### Wytyczne kliniczne

W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono dokumenty:

- Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (w trakcie aktualizacji wytyczne AOTMiT 2023 w związku z istotną zmianą epidemiologiczną),
- Polskiego Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTELChZ 2022),
- World Health Organization (WHO 2023),
- Infection Diseases Society of America (IDSA 2021/2023),
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID 2022)

W związku ze zmianą sytuacji epidemicznej i aktualnie dominującym w Polsce wariantem Omicron SARS-CoV-2, opublikowane zalecenia przez AOTMiT – Farmakoterapia COVID-19 – Aktualizacja (wersja 3.0, 28 lutego 2022 r.) należy uznać za nieaktualne do czasu zakończenia procesu aktualizacji zaleceń. Rekomendacje zostały sformułowane na podstawie wyników badań klinicznych, które zostały przeprowadzone przed dominacją wariantu Omicron. Zmieniający się charakter SARS-CoV-2 nie pozwala na uogólnienie wyników dowodów naukowych dla skuteczności leków w Covid-19 testowanych w okresie dominacji wariantów pre-Omicron. Ciężkość przebiegu COVID-19 różni w zależności od dominującego wariantu SARS-CoV-2 wywołującego infekcję, co potwierdzają dane dotyczące liczby hospitalizacji i zgonów w Polsce i w innych krajach europejskich.

Wytyczne PTELChZ z 2022 dotyczące postępowania u pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami COVID-19 (wariant delta i omikron), bez duszności i saturacją tlenem (SpO<sub>2</sub>) ≥94%, niewymagających hospitalizacji („stadium 1”) zalecają przede wszystkim ocenę stanu ogólnego przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, monitorowanie saturacji tlenem oraz ocenę czynników ryzyka rozwoju ciężkiej postaci COVID-19, do których zaliczamy: wiek >60 lat, otyłość, cukrzycę, chorobę

nowotworową, przewlekłą niewydolność serca, przewlekłą niewydolność oddechową, przewlekłą niewydolność nerek, niedobory odporności, stosowanie immunosupresji. Rutynowe stosowanie leków przeciwwirusowych u wszystkich chorych w „stadium 1” choroby nie jest konieczne. W ramach leczenia objawowego pacjenci mogą wymagać zastosowania leków przeciwgorączkowych oraz leków przeciwkaszlowych. U dorosłych pacjentów z objawowym COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu wskazane jest podawanie wziewnie budezonidu w dawce dziennej 2 x 800 µg. W związku z wynikami badań wskazującymi na ryzyko cięższego przebiegu COVID-19 u osób z niedoborami witaminy D<sub>3</sub> jej suplementowanie jest wskazane w przypadku udokumentowania deficytu, zgodnie z rekomendacjami dla populacji polskiej. Zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej u chorych przewlekle unieruchomionych i z innymi wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej niezwiązanymi z COVID-19, zwłaszcza u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego. Antybiotyki powinny być stosowane jedynie w przypadku uzasadnionego podejrzenia rozwoju infekcji bakteryjnej, gdyż nie udowodniono ich skuteczności w leczeniu COVID-19. Brak jest również uzasadnienia do stosowania tlenoterapii domowej w ostrej fazie choroby. Wystąpienie konieczności tlenoterapii związane z gwałtownym pogorszeniem stanu klinicznego stanowi bezwzględne wskazanie do hospitalizacji.

WHO 2023 rekomenduje stosowanie terapii nirmatrelwir + rytonawir u pacjentów z umiarkowanym przebiegiem COVID-19 oraz wysokim ryzykiem hospitalizacji z powodu choroby. Dla tej grupy pacjentów wskazuje się kilka opcji leczenia: remdesiwir, terapia złożona nirmatrelwir + rytonawir. Stosując skojarzenie nirmatrelwir + rytonawir należy rozważyć potencjalne niebezpieczne interakcje farmakologiczne z innymi lekami. Skojarzenie nirmatrelwir + rytonawir należy podać jak najszybciej po wystąpieniu objawów choroby, najlepiej w ciągu 5 dni.

Wytyczne IDSA 2021/2023 dotyczące leczenia COVID-19, odnoszą się do populacji pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym choroby leczonych ambulatoryjnie, u których występuje ryzyko progresji choroby do ciężkiej. Panel ekspertów IDSA sugeruje rozpoczęcie ewentualnej terapii za pomocą nirmatrelwiru/rytonawiru w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów choroby. Wśród pacjentów z COVID-19 nie zaleca się stosowania hydroksychlorochiny/chlorochiny + azytromycyny. Wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, panel ekspertów IDSA nie zaleca stosowania lopinawiru/ritonaviru, famotydy, iwermektyny oraz wziewnych kortykosteroidów. Wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 leczonych ambulatoryjnie lub szpitalnie, u których występuje ryzyko progresji choroby do ciężkiej, panel ekspertów IDSA sugeruje zastosowanie remdesiwiru. Wśród pacjentów z COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, panel ekspertów IDSA zaleca stosowanie fluwoksaminy jedynie w ramach badań klinicznych. Wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 leczonych ambulatoryjnie, u których występuje ryzyko progresji choroby do ciężkiej i dla których nie ma dostępnych innych sposobów leczenia, panel ekspertów IDSA sugeruje podanie w ciągu 8 dni zaakceptowanej przez FDA plazmy ozdrowieńców. Decyzja o zastosowanym leczeniu powinna zostać podjęta indywidualnie na podstawie m.in. długości trwania objawów choroby, stanu nerek, interakcji farmakologicznych pomiędzy stosowanymi przez pacjenta lekami.

Wytyczne ESCMID 2022 u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem COVID-19 (wariant delta), u których objawy wystąpiły nie wcześniej niż w okresie 5 dni przed zgłoszeniem się do lekarza i z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiej postaci choroby zaleca się:

- w populacji chorych nie w pełni zaszczepionych: terapię nirmatrelwir + rytonawir lub remdesiwir lub przeciwciała monoklonalne,
- w populacji chorych w pełni zaszczepionych, u których nie wykrywa się przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2 zaleca się: terapię nirmatrelwir + rytonawir lub remdesiwir lub przeciwciała monoklonalne,
- w populacji chorych w pełni zaszczepionych, u których wykrywa się przeciwciała neutralizujące SARS-CoV-2 i przy obecności czynników ryzyka nieuzyskania odpowiedzi

na szczepienie, zaleca się: terapię nirmatrelwir + rytonawir lub remdesiwir lub przeciwciała monoklonalne.

Nie ma wystarczających dowodów klinicznych by rekomendować nirmatrelwir + rytonawir lub remdesiwir lub przeciwciała monoklonalne w populacji chorych w pełni zaszczepionych, u których nie wykrywa się przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2 i przy braku czynników ryzyka nieuzyskania odpowiedzi na szczepienie.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną dot. zastosowania leku Paxlovid we wskazaniu COVID-19.

#### *Rekomendacje pozytywne*

- NICE 2023 (ang. *National Institute for health and Care Excellence*) rekomenduje stosowanie skojarzenia nirmatrelwir z rytonawirem u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, należą do grupy ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Dowody kliniczne wskazują na dodatkową korzyść kliniczną w leczeniu COVID-19 w porównaniu do terapii standardowej. Rekomendacja stosowania skojarzenia oparta jest również na opłacalności stosowania terapii, względem przewidzianych zasobów NHS.
- SMC 2023 (ang. *The Scottish Medicines Consortium*) rekomenduje stosowanie leku Paxlovid w ograniczonym wskazaniu, tj. w populacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
- DHAC 2023 (ang. *Department of Health and Aged Care*) zaleca refundację leku Paxlovid w leczeniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
- CADTH 2022 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) zaleca stosowanie leku Paxlovid u pacjentów dorosłych z łagodną do umiarkowanej postacią COVID-19 oraz klasyfikowanych jako chorzy z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Dodatkowo, pacjentów podzielono na trzy podkategorie ze względu na największe ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i na potencjalne największe korzyści zdrowotne, płynące ze stosowania leku Paxlovid.
- HAS 2022 (fr. *Haute Autorité de Santé*) zaleca refundację leku Paxlovid w leczeniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
- IQWiG 2022 (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) zaleca refundację leku Paxlovid w leczeniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. G-Ba (niem. *Gemeinsame Bundesausschuss*) wydało decyzję o refundacji Paxlovid w ocenianej przez IQWiG populacji.
- Pharmac 2023 zaleca refundację leku Paxlovid w leczeniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
- Zorginstituut 2022 zaleca refundację leku Paxlovid w leczeniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

#### *Rekomendacje negatywne*

- NCPE 2022 (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*) nie rekomenduje refundacji leku Paxlovid ze względu na zaproponowaną przez wnioskodawcę cenę.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.04.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.248.2023.3.WMO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Paxlovid, Nirmatrelvirum + Ritonawirum, Tabletki powlekane, 150 mg + 100 mg, 30, tabl. (20 tabl. z nirmatrelwirem + 10 tabl. z rytonawirem), GTIN: 05415062386538EAN na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 76/2023 z dnia 10 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Paxlovid (nirmatrelvirum + ritonavirum) we wskazaniu: leczenie choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) (potwierdzonej zarejestrowanym testem PCR lub antygenowym) u objawowych (rozpoczęcie leczenia w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów) pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19), i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2023 z dnia 10 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Paxlovid (nirmatrelvirum + ritonavirum) we wskazaniu: leczenie choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) (potwierdzonej zarejestrowanym testem PCR lub antygenowym) u objawowych (rozpoczęcie leczenia w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów) pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii (wynikającej z przebiegu COVID-19), i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19,
2. Raport nr OT.423.0.9.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Paxlovid (nirmatrelvirum + ritonavirum) we wskazaniu: COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30.06.2023r.