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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelvirum + ritonavirum), tabletki powlekane, 150 mg + 100 mg, 30, tabl. (20 tabl z nirmatrelwirem + 10 tabl. z rytonawirem), GTIN: 05415062386538, 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, definiowane jako:

1. *obecność przynajmniej 3 czynników ryzyka spośród następujących:*
    - *Wiek ≥ 65 lat;*
    - *Otyłość (BMI ≥ 35 kg/m2);*
    - *Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg stosowania codziennej terapii);*
    - *Choroby sercowo-naczyniowe:*
        - *zawał serca;*
        - *udar;*
        - *przemijający epizod niedokrwienny (TIA);*
        - *niewydolność serca;*
        - *dławica piersiowa;*
        - *kardiomiopatia;*

- *stan po:*
  - *pomostowaniu aortalno-wieńcowym;*
  - *przezskórnej interwencji wieńcowej;*
  - *endarterektomii tętnicy szyjnej;*
  - *pomostowaniu aorty;*
- *Cukrzyca;*
- *Przewlekła choroba nerek; lub*

2. *Rozpoznanie niedoboru odporności lub przewlekłe stosowanie immunosupresantów:*
   - *Kortykosteroidów systemowych w dawce równoważnej ≥ 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; lub*
3. *Aktywny nowotwór złośliwy,*

w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

<u>Problem decyzyjny</u>

Pandemia COVID-19 (ogłoszona przez WHO 11 marca 2020r.) wywołana przez SARS-CoV-2 doprowadziła do niemal 300 mln przypadków zachorowań i ponad 5 mln zgonów w skali globalnej. Odnotowuje się wyższą śmiertelność u mężczyzn. Nawet 85% udokumentowanych transmisji zachodzi w dużych skupiskach ludzkich oraz pomiędzy członkami rodziny. Rozprzestrzenianie zachodzi drogą kropelkową i powietrzną oraz przez kontakt z zakontaminowaną powierzchnią. Do głównych objawów należą: gorączka, kaszel, osłabienie, biegunka, utrata węchu i smaku, zaburzenia słuchu. W przypadku ciężkiej infekcji może wystąpić zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i niewydolność wielonarządowa. COVID-19 ciężej przebiega u osób w podeszłym wieku, z chorobami współistniejącymi takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, WZWB, otyłość, choroby nowotworowe, przewlekła choroba nerek. Zakażenia wirusem SARS-CoV-2 są szczególnie niebezpieczne dla osób z obniżoną odpornością.

Oceniany lek miałby znaleźć się w nowej grupie limitowej, zaproponowano dla niego RSS.

Produkt leczniczy Paxlovid nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT w sprawie zasadności objęcia leku refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu.

<u>Dowody naukowe</u>

W ramach analizy włączono 1 badanie RCT EPIC-HR, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo Nirmatrelvirum + Ritonavirum (NIR+RIT) z najlepszym leczeniem standardowym (SoC) + placebo (PLC). 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.*

Przedstawiono ponadto 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.

Wyniki przedstawione we wszystkich powyższych publikacjach są w większości zgodne. U pacjentów leczonych NIR+RIT w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego, wykazano istotne różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla większości analizowanych punktów końcowych.

W ramach analizy pierwszorzędowego punktu końcowego z badania EPIC-HR: „Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni", w grupie NIR+RIT wystąpił on u 5 chorych (0,72%), natomiast w grupie PLC u 44 pacjentów (6,45%), bezwzględna redukcja ryzyka wyniosła 5,81%, a względna - 88,9%. W grupie PLC odnotowano 9 zgonów (1,32%) i żadnego w NIR+RIT. Wszystkie wykazane różnice są istotne statystycznie.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu EPIC-HR dla analizy powyższego PK w populacji mITT1, która jest najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej przedmiotowego wniosku. W grupie NIR+RIT u 8 chorych (0,77%) wystąpiła hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, 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 w populacji mITT były istotne statystycznie.

Podobne wyniki uzyskano dla pozostałych analizowanych w badaniu EPIC-HR punktów końcowych. Terapia NIR+RIT była istotnie statystycznie lepsza od najlepszego leczenia standardowego dla m.in: trwałego złagodzenia

i ustąpienia objawów docelowych COVID-19, liczby wizyt lekarskich związanych z COVID-19 i wiremii SARS-CoV-2. Podobne wyniki uzyskano w uwzględnionych badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną. Również wnioski z uwzględnionych przeglądów systematycznych są zgodne z wynikami uzyskanymi w powyższych badaniach klinicznych.

Podstawowym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo NIR+RIT w aktualnie dominujących wariantach wirusa SARS-CoV-2, wywołującego COVID-19. Aktualnie wśród szczepów COVID-19 dominują linie potomne wariantu Omicron XBB.

Badanie EPIC-HR było prowadzone w okresie, w którym wariantem dominującym był wariant Delta (16 lipca 2021 – 9 grudnia 2021r.), 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 niepewnością.

Analiza bezpieczeństwa z badania EPIC-HR wykazała występowanie istotnych różnic na korzyść wnioskowanej interwencji (NIR+RIT) w zakresie: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia, zgony, zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu zdarzeń niepożądanych. W ramach analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych z badania EPIC-HR wykazano występowanie istotnych różnic na korzyść NIR+RIT dla następujących punktów: zakażenia i zarażenia ogółem, zaostrzenie COVID-19, zapalenie płuc związane z COVID-19, zapalenie płuc. Wykazano ponadto występowanie istotnych różnic na korzyść PBO względem NIR+RIT dla następujących punktów: biegunka, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia smaku.

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).

Odnalezione wytyczne postępowania w leczeniu COVID-19 zgodnie wskazują na terapię złożoną nirmatrelwir + rytonawir jako opcję pierwszego wyboru.

W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, funkcjonuje osiem rekomendacji pozytywnych (NICE 2023, SMC 2023, HAS 2022, CADTH 2022, DHAC 2023, IQWIG 2022, Pharmac 2023, Zorginstituut 2022) i jedna rekomendacja negatywna (NCPE 2022).

<u>Problem ekonomiczny</u>

Stosowanie NIR/RIT+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze w wariancie z RSS, jak i bez uwzględniania RSS. Oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.

W ramach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych wartości dla kosztów leku Paxlovid oraz alternatywne wartości przyjęte dla liczby hospitalizacji w ramieniu interwencji. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnego oszacowania ryzyka hospitalizacji/zgonu w populacji refundacyjnej oraz przyjęcie alternatywnych wartości dla zużycia zasobów związanych z OIT. W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności wynosi 100% w wariancie z RSS w obu perspektywach (tj. płatnika publicznego i wspólnej).

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi z perspektywy NFZ oraz wspólnej z pacjentem. Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na zmianę wyników względem analizy podstawowej miało uwzględnienie alternatywnego oszacowania kosztu osobodnia na oddziale intensywnej terapii (zgodnie z oszacowaniami AOTMiT) oraz zużycie zasobów związanych z oddziału intensywnej terapii, w oparciu o historyczne dane rzeczywiste.

<u>Główne argumenty decyzji</u>

- *Pozytywne rekomendacje kliniczne w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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”; data ukończenia: 30.06.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów i ekspertów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.