

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.423.0.9.2023
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir+rytonawir) w ramach refundacji aptecznej, we wskazaniu: COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

**1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** Robert Flisiak

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir+rytonawir) w ramach refundacji aptecznej, we wskazaniu: COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

~~dotyczącego: .....~~

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

X **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)*,

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)*, tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

AbbVie, Gilead, Pfizer – udział w komitetach doradczych, wykłady sponsorowane

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....6-07-2023.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

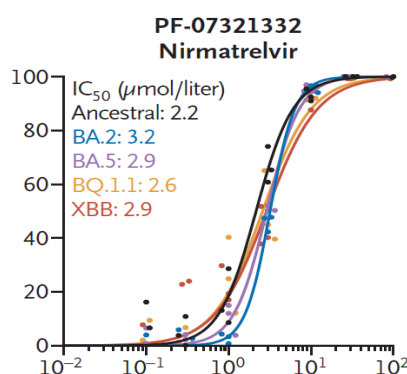
.....6-07-2023.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

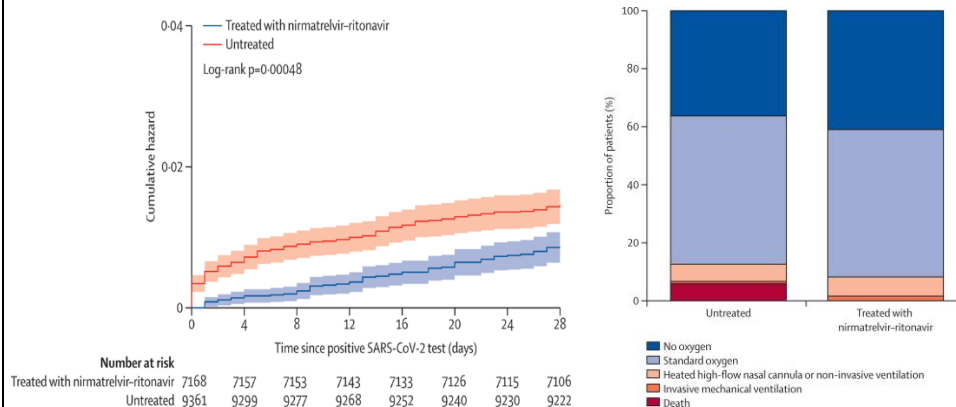
<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
3.2 3.2. Problem zdrowotny (strony 13-15)	<p><b>Agencja wskazuje, że wariant omikron vs delta stanowi mniejsze obciążenie chorobą w wymiarze hospitalizacji, śmiertelności.</b></p> <p>Zgodnie z opublikowanymi wynikami badania SARSTer, wprowadzie zakażenia wariantem Omikron wiążą się z łagodniejszym w porównaniu z wariantem Delta przebiegiem choroby, ale wśród chorych wymagających hospitalizacji ta różnica już nie jest znacząca (13,0% vs 14,9%) i choroba nadal stanowi poważne zagrożenie życia dla osób starszych; w grupie osób 60-80 wynosi około 12%, a powyżej 80 lat przekracza 20% [Dpbrowolska K i wsp. Pol Arch Intern Med. 2023; 133 (5): 16403 doi:10.20452/pamw.16403]. Skojarzenie wieku 80+ z innymi czynnikami pogarszającymi rokowanie, takimi jak przewlekłe choroby towarzyszące, niska saturacja tlenu, podnosi ryzyko śmierci do 40-60% [Flisiak R.i wsp. Viruses 2023, 15, 149. <a href="https://doi.org/10.3390/v15010149">https://doi.org/10.3390/v15010149</a> ]. Wprowadzie w trakcie dominacji wariantu Omikron obserwowaliśmy tendencję do łagodniejszego przebiegu zakażeń – z mniejszą częstością ciężkich zapaleń płuc. Jednak zgodnie z najnowszymi aktualnie wysłanymi do publikacji danymi z bazy SARSTer, jeżeli już zapalenie płuc wystąpiło to śmiertelność wśród pacjentów hospitalizowanych między czerwcem 2022, a kwietniem 2023 nie uległa obniżeniu i podobnie jak w okresie wcześniejszym dominacji wariantu Omicron wynosiła 16%. Jednocześnie u chorych w wieku 60+, z wielochorobowością i zapaleniem płuc nadal sięga 30%. Należy też zwrócić uwagę na fakt, że ryzyko hospitalizacji i śmierci związanej z COVID-19 pozostaje znacząco wyższe niż w zakażeniach wirusem grypy [Portmann L et al. JAMA Network Open. 2023;6(2):e2255599. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.55599; WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: <a href="https://covid19.who.int/region/euro/country/pl">https://covid19.who.int/region/euro/country/pl</a>].</p> <p><b>Należy więc podkreślić, że w dobrze znanych nam populacjach zwiększonego ryzyka, zakażenie SARS-CoV-2 nadal stwarza duże zagrożenie dla zdrowia i życia</b></p>
3.2 3.2. Problem zdrowotny (strony 13-15)	<p><b>Agencja wskazuje, że status zaszczepienia ma istotny wpływ na zmniejszona chorobowość i ciężki przebieg C19 (hospitalizacje, śmiertelność).</b></p> <p>Niestety w Polsce wyszczepialność dawkami przypominającymi jest na bardzo niskim poziomie. Według najnowszych danych ECDC (3-07-2023) pierwszą dawkę przypominającą przyjęła 1/3 populacji, a drugą dawkę przypominającą zaledwie 7,7% i nawet w populacji 80+ sięga zaledwie 20% [<a href="https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews">https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews</a> ]. Jednocześnie należy pamiętać, że większość z tych osób przyjęło dawki przypominające ponad pół roku temu. Tymczasem doskonale wiemy, że odporność czy to naturalna czy poszczepienna w przypadku koronawirusów wygasa stosunkowo szybko. Tak więc szczepienia są podstawą odporności pod warunkiem regularnego jej podtrzymywania dawkami przypominającymi. Jest to szczególnie istotne u pacjentów</p>

	<p>starszych, z niektórymi chorobami przewlekłymi i niedoborami odporności, u których może dojść do ciężkiego przebiegu C19 pomimo zaszczepienia, czemu sprzyja zmienność wirusa SARS-CoV-2 [Uraki R, et al. Humoral immune evasion of the omicron subvariants BQ.1.1 and XBB. Lancet Infect Dis. 2023;23(1):30-32. doi:10.1016/S1473-3099(22)00816-7; Lasrado N, et al. Waning Immunity Against XBB.1.5 Following Bivalent mRNA Boosters. Preprint. bioRxiv. 2023;2023.01.22.525079 doi:10.1101/2023.01.22.525079; Agrawal U, et al. Lancet 2022;400:1305–20]. <b>Podsumowując, w związku z tym, że znaczenie zarówno odporności naturalnej jak i poszczepiennej w ochronie przed zakażeniami SARS-CoV-2 stopniowo maleje wraz z upływem czasu, konieczne jest stworzenie dodatkowego zabezpieczenia skutecznymi lekami przeciwiwirusowymi populacji szczególnie zagrożonych.</b></p>
<p>3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (stron 21)</p>	<p><b>Agencja dokonała przeglądu większości dostępnych rekomendacji i podała wniosek: Zgodnie z informacjami zawartymi w powyższych wytycznych praktyki klinicznej, w leczeniu pacjentów z populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego, terapia złożona nirmatrelwir + rytonawir jest wskazywana jako opcja pierwszego wyboru. W dalszej kolejności zaleca się stosowanie remdesiwiru lub molnupirawiru. Analiza odnalezionych dokumentów wskazuje, że obecnie mniejsze znaczenie ma zastosowanie przeciwciał monoklonalnych – terapii złożonej kasirwimabem/imdewimabem, sotrowimabu lub bebtelowimabu</b></p> <p>Należy zwrócić uwagę, że spośród wspomnianych leków molnupirawir nie został zarejestrowany w Unii Europejskiej, a wniosek został wycofany (Ref: The European Medicines Agency (EMA): Lagevrio: Withdrawn application   European Medicines Agency (europa.eu). Odnośnie remdesiwiru trzeba zwrócić uwagę na fakt, że ze względu na parenteralną drogę podania w realiach Polskiego systemu opieki zdrowotnej jego stosowanie w leczeniu otwartym jest praktycznie niemożliwe. Z kolei przeciwciała monoklonalne, poza tym że są również stosowane parenteralnie, praktycznie straciły całkowicie zdolność neutralizacji aktualnie dominujących wariantów SARS-CoV-2. <b>Nirmatrelwir + rytonawir jest więc jedynym zarejestrowanym w Unii Europejskiej lekiem doustnym, aktywnym wobec SARS-CoV-2, który powinien być dostępny i refundowany pacjentom z grup ryzyka ciężkiego przebiegu C19.</b></p>
<p>4.3. Komentarz Agencji (strona 51)</p>	<p><b>Podstawowym ograniczeniem jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Paxlovid w aktualnie dominujących wariantach wirusa SARS-CoV-2, wywołującego COVID-19. Aktualnie wśród szczepów COVID-19 dominują linie potomne wariantu Omicron XBB (URPL 2023, EMA 2023).</b></p> <p>Mechanizm działania preparatu Paxlovid opiera się na specyficznej aktywności nirmatrelwiru polegającej na specyficznym hamowaniu aktywności proteazy M (Mpro lub 3CLpro) wirusa SARS-CoV-2. Zahamowanie aktywności Mpro prowadzi do zablokowania cyklu rozwojowego wirusa SARS-CoV-2 oraz zatrzymania procesu jego</p>

replikacji. Proteaza Mpro jest atrakcyjnym celem terapii przeciwwirusowych nie tylko ze względu na istotną funkcję pełnioną w cyklu rozwojowym wirusa, ale również z powodu wysokiego poziomu konserwacji ewolucyjnej pomiędzy różnymi przedstawicielami rodziny Coronaviridae (w tym MERS oraz SARS-CoV-1). W badaniach in vitro wykazano jednoznacznie, że nirmatrelwir wykazuje praktycznie taką samą aktywność względem zarówno pierwotnego, jak również późniejszych wariantów wirusa SARS-CoV-2 (w tym wariantów XBB). Dla zobrazowania tego poniżej wykres z jednej z wielu prac które udowodniły ponad wszelką wątpliwość stabilność aktywności nirmatrelwiru pomimo zmienności SARS-CoV-2 [Imai M, i wsp. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. N Engl J Med. 2023;388(1):89-91. doi:10.1056/NEJMc2214302]



Poza badaniami in vitro również wyniki badań w praktyce klinicznej wykazały jednoznacznie skuteczność nirmatrelwiru w okresie dominacji wariantu Omikron i to zarówno u osób zaszczepionych, jak i nie zaszczepionych. Poniżej ryciny potwierdzające skuteczność nirmatrelwiru w warunkach praktyki klinicznej [Aggarwal Nri wsp. Lancet Infect Dis. 2023;23(6):696-705. doi:10.1016/S1473-3099(23)00011-7].



**Podsumowując, zarówno wyniki badań in vitro jak i w praktyce klinicznej dowodzą skuteczności nirmatrelwiru wobec aktualnie dominujących subwariantów wariantu Omikron. Ponadto mechanizm działania przeciwwirusowego wskazuje na wysoce prawdopodobną stabilność aktywności wobec potencjalnych kolejnych wariantów SARS-CoV-2.**

