

Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2020

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	11
2 Metodyka	15
2.1 Populacja	15
2.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15
2.1.2 Populacja docelowa	18
2.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	26
2.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	26
2.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji	31
2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	31
2.3 Perspektywa	32
2.4 Horyzont czasowy analizy	32
2.5 Scenariusze	33
2.6 Parametry	36
2.6.1 Dawkowanie	38
2.6.2 Koszty substancji czynnej	41
2.6.3 Koszty podania (igły do insuliny)	44
2.6.4 Koszty pasekó w i naktuwaczy (monitowanie)	45
2.6.5 Dyskontowanie	47
2.6.6 Podsumowanie parametrów	47
2.7 Oszacowania na 2020 rok	50
2.8 Analiza wrażliwości	51
2.9 Walidacja modelu	53
3 Wyniki z perspektywy NFZ	54
3.1.1 Wariant podstawowy	54
3.1.2 Wariant minimalny	57
3.1.3 Wariant maksymalny	60
3.1.4 Analiza wrażliwości dla wariantu podstawowego	63
4 Wyniki z perspektywy wspólnej	64
4.1.1 Wariant podstawowy	64
4.1.2 Wariant minimalny	67
4.1.3 Wariant maksymalny	70
4.1.4 Analiza wrażliwości dla wariantu podstawowego	73
5 Wyniki z perspektywy chorego	74

6	Analiza racjonalizacyjna	75
7	Ograniczenia i dyskusja	76
8	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływna organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	78
9	Podsumowanie i wnioski	79
10	Aneks	82
	10.1 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	82
	Spis rysunków	85
	Spis tabel	86
	Bibliografia	89

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GLI	glimepiryd
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide -1</i>)
HbA_{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
INS	insulina
MET	metformina
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic drug</i>)
PLN	polski złoty
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SEM	semaglutyd
SGLT-2	kotransporter 2 glukozy zależny od jonów sodowych
SU	po pochodna sulfonylomonocznika
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WR	wysokość refundacji

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), rozszerzenia finansowania semaglutylidu podawanego podskórnie (Ozempic®) do chorych z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥ 8%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wnioskowane rozszerzenie dostępu do semaglutylidu w postaci podskórnej (Ozempic®) względem już refundowanego semaglutylidu w postaci podskórnej (Ozempic®) polega na rozszerzeniu populacji chorych o:

- chorych z BMI ≥ 30 kg/m² (zmniejszenie aktualnej bariery rozpoczęcia terapii na poziomie BMI ≥ 35 kg/m²);
- chorych leczonych insuliną bazową (zniesienie ograniczenia w dostępie do semaglutylidu).

Jednocześnie zachowując warunek bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz warunek HbA_{1c} ≥ 8%. Utrzymany poziom HbA_{1c}, od którego leczenie semaglutylidem może być finansowane ze środków publicznych, odpowiada poziomowi przyjętemu we wskazaniach refundacyjnych dla nowych grup leków (tj. inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1).

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. Dodatkowo przedstawiono osobno wydatki ponoszone przez pacjenta. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji (przyjęto upraszczająco lata 2021-2022).

Docelową liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia semaglutylidem w postaci podskórnej w dwóch kolejnych latach oszacowano na podstawie najnowszych danych dotyczących cukrzycy. Jako punkt wyjścia dla oszacowań wykorzystano raport NFZ z listopada 2019 r. („NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”). Następnie liczebność populacji docelowej skorygowano parametrami:

- HbA_{1c},
- BMI,
- ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Powyższe wartości parametrów przyjęto na podstawie danych z publikacji Witek 2012 (danych pozytywnie zweryfikowanych w poprzednich procesach refundacyjnych).

Finalną liczbę chorych, którzy będą mogli realnie skorzystać z leczenia semaglutylidem w postaci podskórnej ustalono zakładając stały poziom skłonności do dopłaty do leku przez chorych (■) oraz stopniowe upowszechnianie terapii semaglutylidem w kolejnych latach (■).

W analizie schematycznie wyodrębniono subpopulacje, które wpisują się w zdefiniowane wskazanie refundacyjne (opisane poziomem HbA_{1c} i BMI), tak aby oddać różnice w ich liczebnościach oraz strukturze dotychczasowych terapii stosowanych w ramach tych subpopulacji.

W scenariuszu istniejącym założono dotychczasowy sposób leczenia do rosnących pacjentów z cukrzycą typu 2, tj.:

- po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 lekami doustnymi, z BMI ≥ 30 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowany jako:
 - stosowanie leku z grupy inhibitora SGLT2 (■) lub stosowanie leków z innych grup (w tym leków nie refundowanych w analizowanym wskazaniu), tj. iDPP-4, aGLP-1, akarbozy, insuliny NPH, albo kontynuacja dotychczasowego suboptymalnego leczenia, u chorych z HbA_{1c} $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m² – **subpopulacja 1**;
 - przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że leki inne niż SGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego;
 - w analizie upraszczająco pominięto populację chorych z HbA_{1c} $\geq 8\%$ i BMI ≥ 35 kg/m², przyjmując, że w tej grupie chorych jest już refundowany semaglutyd w postaci podskómej (Ozempic®);
- po niepowodzeniu terapii insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowany jako:
 - intensyfikacja leczenia insuliną (dowolny rodzaj insuliny), co odpowiada redukcji dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutylem, u chorych z HbA_{1c} $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m² – **subpopulacja 2**;

Schematyczne ujęcie 2 subpopulacji oraz odsetki chorych leczonych poszczególnymi opcjami terapeutycznymi konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej.

Zestawienie terapii, które mogą być przejmowane przez semaglutyd w postaci podskómej, przyjętych w scenariuszu istniejącym przedstawiono poniżej.

Leki stosowane po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 lekami doustnymi oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
≥ 2 OADs	HbA _{1c} $\geq 8\%$
BMI 30-35 kg/m ²	inhibitor SGLT-2* (subpopulacja 1)
BMI ≥ 35 kg/m ²	nie dotyczy (aktualna refundacja semaglutylu)
Leki stosowane po niepowodzeniu terapii insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
INS + ≥ 1 OAD	HbA _{1c} $\geq 8\%$
BMI 30-35 kg/m ²	intensyfikacja insulinoterapii** (subpopulacja 2)
BMI ≥ 35 kg/m ²	

* przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że leki inne niż SGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego i zostały one pominięte w analizie;

**co odpowiada redukcji dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutylem.

W scenariuszu nowym przyjęto rozpoczęcie finansowania semaglutylu w postaci podskómej w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki

hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością zdefiniowaną jako BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia semaglutydem i przejmowanie udziałów w rynku leków z terapii zdefiniowanych w ramach scenariusza istniejącego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów związanych z podaniem leków (igły do podawania insuliny) oraz kosztów monitorowania stężenia glukozy we krwi (zużywanych pasków i lancetów). Ze względu na zbliżoną częstość istotnych działań niepożądanych przyjęto, że koszty leczenia działań niepożądanych nie są czynnikiem w istotny sposób różnicującym oba zdefiniowane scenariusze. Co więcej, ich pominięcie stanowi konserwatywne założenie analizy.

W analizie dla subpopulacji 1 przyjęto dawki leków doustnych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) odpowiadające zdefiniowanym dawkom dobowym (DDD_s) wg WHO i założono, że będą one stałe w obu scenariuszach. Upraszczając przyjęto, że wszyscy chorzy będą leczeni 2 lekami doustnymi (metforminą i pochodną sulfonilomocznika), a w ramach intensyfikacji leczenia będzie stosowany semaglutyd (scenariusz nowy) albo inhibitor SGLT-2 (scenariusz istniejący).

W analizie dla subpopulacji 2 założono stosowanie insuliny bazowej oraz stałej dawki metforminy, a w ramach intensyfikacji leczenia przyjęto stosowanie semaglutylu przy redukcji dotychczasowej dawki insuliny (scenariusz nowy) albo utrzymanie dotychczasowego schematu dawkowania (scenariusz istniejący).

We wszystkich analizach przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Wnioskowaną cenę detaliczną dla semaglutylu w postaci podskómej (Dzempic®) w ramach projektowanego wskazania refundacyjnego przyjęto na [REDAKTOWANE]

Koszty związane z nabyciem insuliny oraz pasków diagnostycznych oszacowano w oparciu o obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. Koszty igieł (do podawania insuliny) oraz nakłuwaczy (wykorzystywanych w celu badania poziomu glukozy we krwi) przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>, jako średniej z kosztów poszczególnych preparatów. Igły oraz nakłuwacze nie są refundowane (koszty ponoszone są wyłącznie przez chorego).

Wyniki

W ramach 2 subpopulacji chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oszacowano następujące liczebności chorych, którzy będą leczeni w ramach scenariusza istniejącego lub nowego w kolejnych latach analizy:

Subpopulacja	Kryteria			Liczebność populacji	
	Dotychczasowe leczenie	HbA1c	BMI	I rok	II rok
1	$\geq 2 \text{ OADs}$	$\geq 8\%$	$30 - 35 \text{ kg/m}^2$	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2	INS + $\geq 1 \text{ OAD}$	$\geq 8\%$	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

tączna liczba chorych leczonych	■	■
tączna liczba pacjentów	■	■

Wyniki z perspektywy płatnika

■
■
■

■
■
■

■
■

■
■

■
■

■
■

■
■

Wyniki z perspektywy połączonej

■
■

■
■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki z perspektywy chorego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Projektowane rozszerzenie dostępu do finansowania semaglutylu w postaci podskómej w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, związane jest z [Redacted text]

[Redacted text block]

Semaglutyd w postaci podskómej jest dostępny w dwóch podtrzymujących dawkach 0,5 mg i 1,0 mg, co daje możliwość dostosowania dawki leku w zależności do potrzeb chorego. Jest to cecha wyróżniająca semaglutyd na tle leków z grupy SGLT-2, gdzie finansowane jest tylko po jednej dawce każdego leku. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozszerzenie finansowania leczenia semaglutydem w postaci podskórnym [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozszerzenie finansowania umożliwi częściowe zniesienie dotychczasowych barier w dostępie do semaglutylu w postaci podskórnym. Utrzymany poziom HbA_{1c}, od którego leczenie semaglutylu może być finansowane ze środków publicznych, odpowiada poziomowi przyjętemu we wskazaniach refundacyjnych dla nowych grup leków, co z jednej strony pozwala zabezpieczyć wydatki płatnika a z drugiej umożliwia leczenie semaglutylu chorych z największym problemem wyrównania glikemii.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), rozszerzenia dostępu do finansowania semaglutylidu podawanego podskórnie (Ozempic®) do chorych z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wnioskowanie wskazanie jest szersze niż aktualnie refundowane wskazanie dla semaglutylidu w postaci podskórnej i obejmuje:

- chorych z BMI \geq 30 kg/m² (zmniejszenie aktualnej bariery rozpoczęcia terapii semaglutylidem na poziomie BMI \geq 35 kg/m²);
- chorych leczonych insuliną bazową (zniesienie ograniczenia w dostępie do semaglutylidu).

jednocześnie zachowując warunek bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz warunek HbA1c \geq 8%. Utrzymany poziom HbA1c, od którego leczenie semaglutylidem może być finansowane ze środków publicznych, odpowiada poziomowi przyjętemu we wskazaniach refundacyjnych dla nowych grup leków.

Wnioskowane wskazanie jest przy tym znacznie węższe niż wskazanie rejestracyjne, które obejmuje szerokie stosowanie leku u chorych z cukrzycą typu 2, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, bez innych ograniczeń.

Tab. 1. Porównanie projektowanego wskazania refundacyjnych dla leku Ozempic® oraz dotychczasowego wskazania dla leku Ozempic®.

WSKAZANIE AKTUALNE	WSKAZANIE PROJEKTOWANE
Ozempic® forma podskórna semaglutylidu (aktualne wskazanie)	Ozempic® forma podskórna semaglutylidu (rozszerzenie wskazania)
Cukrzyca typu 2,	Cukrzyca typu 2,
przed włączeniem insuliny	u pacjentów stosujących insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym
co najmniej dwoma doustnymi lekami	u pacjentów stosujących co najmniej dwa leki przeciwcukrzycowe,
z HbA1c \geq 8 %	z HbA1c \geq 8 %
otyłość: BMI \geq 35 kg/m²	otyłość: BMI \geq 30 kg/m²
bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:	bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa	1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa
2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię	2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię

WSKAZANIE AKTUALNE	WSKAZANIE PROJEKTOWANE
3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu

Kolorem zielonym zaznaczony zmiany względem dotychczasowego wskazania dla leku Ozempic®.

Mając na uwadze dotychczasowe ograniczenia w finansowaniu nowoczesnych terapii, rozszerzone pozycjonowanie semaglutynu podawanego podskórnie pozwala określić 2 subpopulacje chorych, którzy mogą skorzystać z leczenia i dla których lek Ozempic® jest opcją terapeutyczną.

W populacji chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 lekami doustnymi, z BMI ≥ 30 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym można określić subpopulację chorych:

- **subpopulacja 1:** z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m²;
 - o aktualnie stosowanie leku z grupy inhibitora SGLT2 (■) lub stosowanie leków z innych grup, w tym leków nierefundowanych w analizowanym wskazaniu, tj. iDPP-4, αGLP-1, akarbozy, insuliny NPH, a) bo kontynuacja dotychczasowego suboptimalnego leczenia (pozostałe ■);
 - o przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że leki inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego;
- W analizie upraszczająco pominięto populację chorych z HbA1c $\geq 8\%$ i BMI ≥ 35 kg/m² przyjmując, że w tej grupie chorych jest refundowany semaglutyn w postaci podskórnej (Ozempic®).

W populacji chorych po niepowodzeniu terapii insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI ≥ 30 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowano jako:

- **subpopulacja 2:** z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m²;
 - o aktualnie intensyfikacja leczenia insuliną bazową, co analitycznie odpowiada redukcji dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutynem.

Schematyczne ujęcie 2 subpopulacji oraz odsetki chorych leczonych poszczególnymi i opcjami terapeutycznymi konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej.

Tab. 2. Kontekst analizy - analizowane subpopulacje chorych.

Leki stosowane po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 lekami doustnymi oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
≥ 2 OADs	HbA1c $\geq 8\%$
BMI 30-35 kg/m ²	inhibitor SGLT-2* (subpopulacja 1)
BMI ≥ 35 kg/m ²	nie dotyczy

(aktualna refundacja semaglutylu)	
Leki stosowane po niepowodzeniu terapii insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
INS+≥ 1 OAD	HbA1c ≥ 8%
BMI 30-35 kg/m ²	intensyfikacja insulinoterapii** (subpopulacja 2)
BMI ≥ 35 kg/m ²	

*przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że leki inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla publicznego ani chorego i zostały pominięte w analizie;

**co odpowiada redukcji dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutylem;

W tabeli 2 przedstawiono kontekst wg schematu PICO.

Tab. 3. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dojrośli chorzy z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.
Intencja	Semaglutyd w postaci podskórnym (Ozempic®, ██████████); <ul style="list-style-type: none"> • dawka 0,25 mg. (dawka początkowa); • dawka 0,5 mg; • dawka 1,0 mg.
Pełpektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; • wspólna (płatnika publicznego i chorego); • chorego.
Horizont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	Dotychczasowe finansowanie leków w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> • leki z grupy inhibitorów SGLT-2; • intensyfikacja leczenia insuliną bazową;
Scenariusz nowy	Finansowanie semaglutylu w postaci podskórnym w leczeniu cukrzycy typu 2 w 2 wyodrębnionych subpopulacjach: <ul style="list-style-type: none"> • subpopulacja 1: ≥2 OAD, HbA1c ≥8%, BMI 30-35 kg/m² • subpopulacja 2: INS+≥ 1 OAD, HbA1c ≥8%, BMI ≥ 30 kg/m²
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • analiza wpływu na budżet <ul style="list-style-type: none"> ◦ bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją semaglutylu w leczeniu cukrzycy typu 2;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="571 237 1318 271">• wplyw na organizacje udzielania swiadczey zdrowotnych;<li data-bbox="571 282 963 315">• aspekty etyczne i spoleczne.

2 Metodyka

2.1 Populacja

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji (w tym oszacowane pacjentolata);
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozą, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

2.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

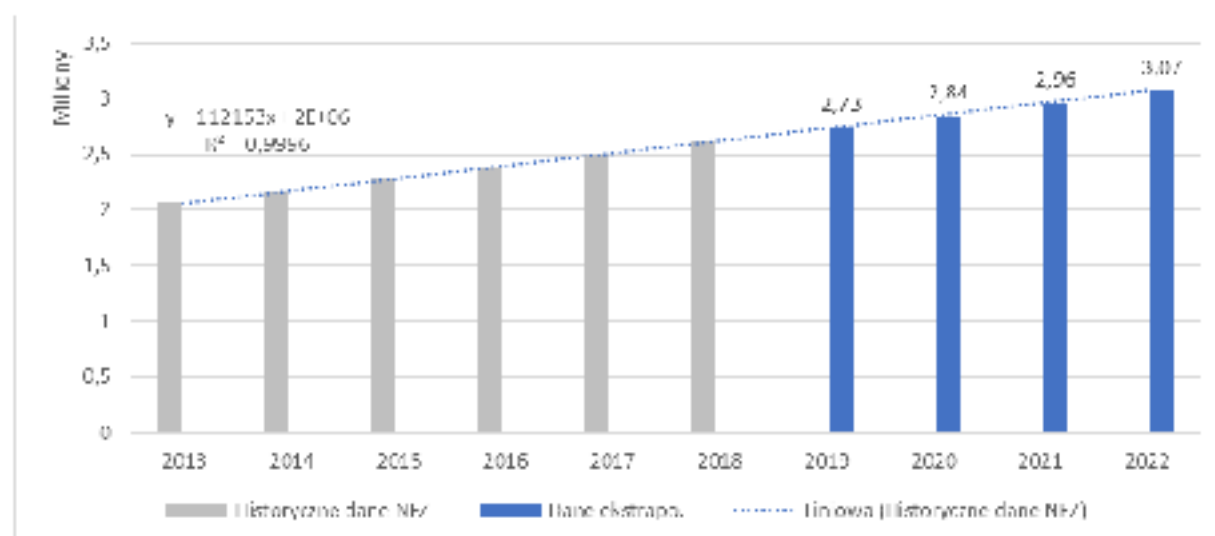
Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego semaglutyd w postaci podskórnej jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

- w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane, ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Przewidywaną liczebność populacji chorych, u których semaglutyd w postaci podskórnej może być zastosowany w I i II roku analizy, oszacowano w oparciu o dane NFZ opublikowane w raporcie NFZ z listopada 2019 r. "NFZ o zdrowiu. Cukrzyca" oraz na stronie <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca> w ramach Map potrzeb zdrowotnych (Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych).

Liczbę pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię w Polsce w 2021 i 2022 (I i II roku analizy) oszacowano odpowiednio na 2,96 m i 3,07 mln pacjentów (dane ekstrapolowane wg trendu liniowego) - dane łącznie dla cukrzycy typu 1 i 2.

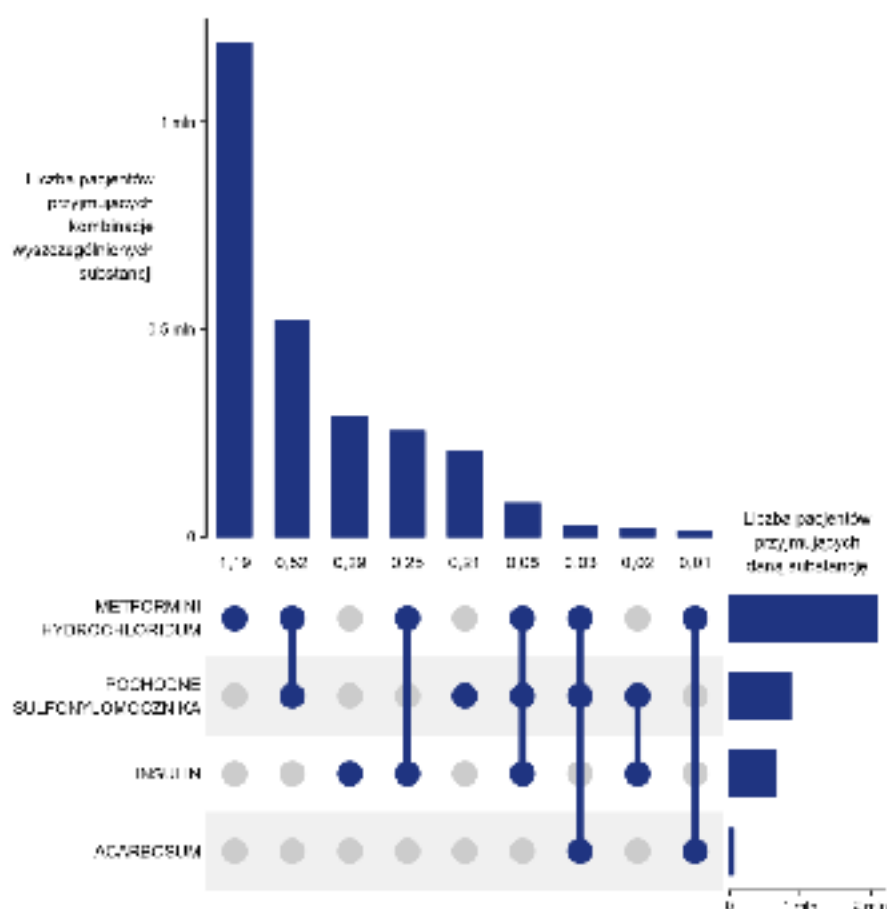
Ryc. 1. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w mln) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2022.



Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących podziału na cukrzycę typu 1 i 2 (raportowane braki danych w raporcie NFZ), przyjęto upraszczające założenie, że chorzy, którzy są leczeni insulinoterapią w monoterapii odpowiadają chorym z cukrzycą typu 1 (11,15%). Chorzy ci nie będą stanowili populacji docelowej dla semaglutylu. Stąd do dalszych analiz odsetek chorych z cukrzycą typu 2 przyjęto na poziomie 88,85% (patrz Ryc. 2).

Ograniczeniem powyższych danych jest potencjalny błąd systematyczny wynikający z kwalifikacji chorych ze stanem przedcukrzycowym leczonych metforminą do puli pacjentów z rozpoznaną cukrzycą i włączonych do opracowania.

Ryc. 2. Najczęstsze kombinacje wyłączonej substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.). Raport NFZ - wykres 4.9 strona 37.



Semaglutyd może być stosowany również w monoterapii w populacji nie leczonej farmakologicznie, stąd w kolejnym kroku populację rozszerzono o 1,8% chorych stosujących wyłączenie diety i wysiłek fizyczny (dane Witek 2012, patrz niżej).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r., głównym celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. Ogólnym celem wyrównania gospodarki węglowodanowej u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 jest osiągnięcie HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol).

Docelową populację chorych, u których semaglutyd może być zastosowany, określono na podstawie badania Witek 2012² - badanie wykorzystywane i pozytywnie zweryfikowane we wcześniejszych procesach refundacyjnych.

Badanie Witek 2012 prezentuje wyniki pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w latach 2006-2009. Celem projektu była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej. Kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Dane zawarte w kwestionariuszach zawierały pytania o: wiek, płeć, BMI, typ i czas trwania cukrzycy, rodzaj leczenia hipoglikemizującego, HbA1c, profile glikemii, lipidogram, ciśnienie tętnicze, powikłania cukrzycy, choroby towarzyszące i ich leczenie oraz inne aspekty opieki. Uzyskano dane 7 606 pacjentów.

Zgodnie z charakterystyką populacji chorych włączonych do badania Witek 2012 HbA1c ≤ 7% obserwowano u 52,1% chorych z cukrzycą typu 2. Chorzy z poziomem HbA1c > 7% stanowią zatem 47,9% chorych z cukrzycą typu 2.

Oszacowana potencjalna liczebność populacji chorych, u których semaglutyd może być zastosowany będzie wynosić 1,28 mln chorych w 2021 roku i 1,33 mln chorych w 2022 roku.

Tab. 4. Przewidywana liczba wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach.

	2021	2022	Źródło
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	2 956 250	3 068 400	Raport NFZ (dane ekstrapolowane)
Odsetek chorych z cukrzycą typu 2	88,85%		Raport NFZ
Chorzy na diecie /ćwiczenia	+1,8% chorych z cukrzycą typu 2		Witek 2012
Odsetek chorych z HbA1c > 7%	47,9%		Witek 2012
Liczba chorych	1 280 746	1 329 333	Oszacowanie

2.1.2 Populacja docelowa

Przewidywaną liczebność populacji docelowej chorych, u których semaglutyd w postaci podskórnej może być zastosowany w I i II roku analizy, oszacowano w oparciu o dane NFZ bezpośrednio na podstawie danych z Ryc. 2 ekstrapolując dane z 2018 r. na 2021 i 2022 r. Przyjęto średnioroczny wzrost liczby chorych na poziomie 5%.

Tab. 5. Przewidywana liczba wszystkich pacjentów leczonych ≥ 20AD lub INS+ ≥ 10AD.

*	Liczba pacjentów (wtys.) stosujących farmakoterapię*	Wzrost rok do roku	≥ 20AD	INS+ ≥ 10AD
2013	2 061	105,4%	średnio roczny wzrost, %	105,0%
2014	2 173	105,0%		
2015	2 28	104,9%		
2016	2 398	104,6%		
2017	2 502	105,0%		
2018	2 626		560 000	350 000
2019			587 810	367 381
2020			617 001	385 626
2021			647 642	404 776
2022			679 804	424 877

* dane NFZ

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Pozycjonowanie semaglutylu podawanego podskórnie pozwala zdefiniować 2 subpopulacje chorych, którzy mogą skorzystać z leczenia i dla których lek Ozempic jest opcją terapeutyczną:

- **subpopulacja 1:** ≥ 2 OADs, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m²;
- **subpopulacja 2:** INS + ≥ 1 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m².

Chorzy leczeni insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym

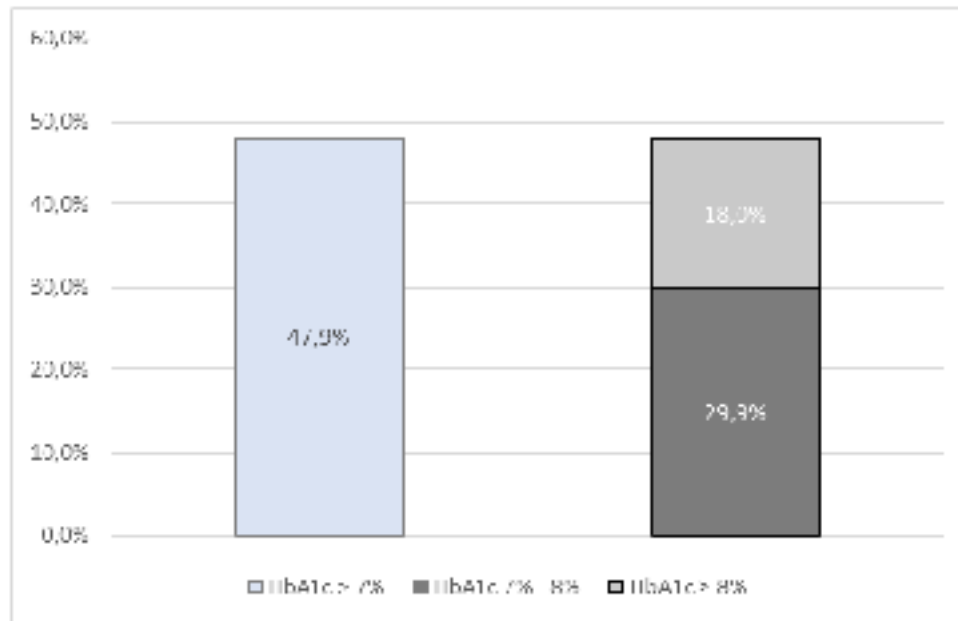
Odsetek chorych leczonych insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym przyjęto zgodnie z konsensusem ekspertów klinicznych w ramach spotkania grupy doradczej. Przyjęto, że ■■■ chorych leczonych insuliną stosuje insulinę bazową (NPH lub LAA). W analizie nie wykorzystano danych sprzedażowych NFZ mając na uwadze duże zróżnicowanie dawkowania insuliny na początkowym etapie leczenia (dawki insuliny bazowej) oraz na etapie leczenia cukrzycy zaawansowanej (stosownie dużych dawek mieszanek insuliny). Tym samym, przy założeniu stałej dawki insuliny na poziomie DDD wg WHO, otrzymany odsetek chorych leczonych poszczególnymi typami insuliny byłby obciążony błędem.

Chorzy z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c $\geq 8\%$)

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020³ cel ogólny leczenia cukrzycy stanowi HbA1c $\leq 7\%$. Dopuszczonym celem jest HbA1c $\leq 8,0\%$ (64 mmol/mol) w szczególnym przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyte zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi. W ramach propozycji rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla leku Ozempic® wnioskowane jest utrzymanie dotychczasowej wysokiej bariery HbA1c umiarkowanej rozpoczęcie leczenia semaglutylem.

Odsetek chorych spełniających kryteria HbA1c $\geq 8\%$ przyjęto na podstawie danych z badania Witek 2012. Odsetek chorych z HbA1c $>7\%$ jest raportowany wprost w publikacji, natomiast wartości dla HbA1c $\geq 8\%$ (na poziomie 29,9%) oszacowano zakładając rozkład normalny przy znanej średniej i odchyleniu standardowym (tabela 1 w publikacji Witek 2012).

Ryc. 3. Odsetki chorych z cukrzycą typu 2 i z określonym poziomem HbA1c - Witek 2012.

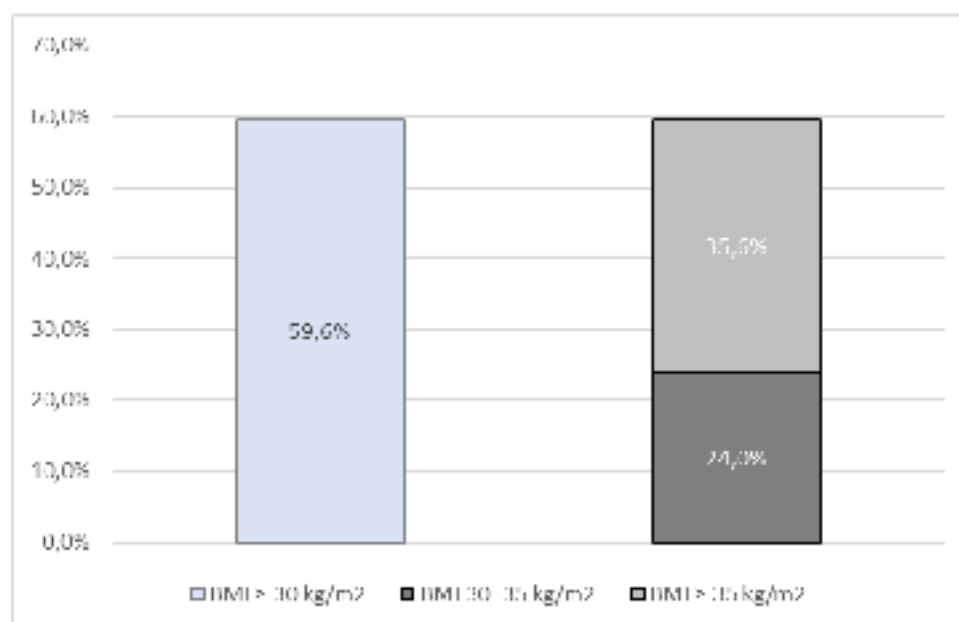


Chorzy z otyłością (BMI \geq 30 kg/m²)

Odsetek chorych spełniających kryteria BMI \geq 30 kg/m² oraz BMI w zakresie między 30 kg/m² a 35 kg/m² przyjęto na podstawie danych z badania Witek 2012 - wartości oszacowano zakładając rozkład normalny przy znanej średniej i odchyleniu standardowym (tabela 1 w publikacji Witek 2012):

- dla BMI \geq 30 kg/m² odsetek chorych wyniósł 59,6%;
- dla BMI w zakresie między 30 kg/m² a 35 kg/m² odsetek chorych wyniósł 35,6%.

Ryc. 4. Odsetki chorych z cukrzycą typu 2 i z określonym poziomem BMI - Witek 2012.



Choroby układu sercowo-naczyniowego

Podobnie jak w przypadku analizy HTA dla już refundowanego semaglutynu w postaci podskórnej przyjęto upraszczające założenia i wykorzystano dane z badania Witek 2012.

Dane te zostały wykorzystane i pozytywnie zweryfikowane przez analityków AOTMiT m. in. w analizie dla leku Ozempic (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zl/ocenia-mz-2019/908-material-y-2019/5966-56-2019-zlc>).

Ze względu na brak specyficznych danych dotyczących odsetka chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub chorobami układu sercowo-naczyniowego w populacji chorych z niekontrolowaną cukrzycą i BMI ≥ 30 kg/m², przyjęto założenie, że będzie on odpowiadał odsetkowi w populacji wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 i będzie pokrywał się z danymi zagregowanymi raportowanymi w badaniu Witek 2012 - Tab. 6.

Tab. 6. Powikłania cukrzycy - Witek 2012.

Powikłanie	Odsetek chorych
Choroba wieńcowa	41,0%
Choroby naczyń mózgowych	11,5%
Choroby naczyń obwodowych	11,0%

Założono, że odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym będzie niezależny od analizowanej subpopulacji.

Odsetki chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano z ekspertami i klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. W ramach konsensusu przyjęto, że [REDACTED]

Mając na uwadze niepewność parametru, odsetek chorych testowano w ramach analizy scenariuszy.

W scenariuszu podstawowym założono rozłączność powikłań. Zgodnie z treścią wskazania refundacyjnego wystarczy jedno z wymienionych powikłań, żeby rozpocząć leczenie semaglutydem, stąd odsetek chorych przyjęto na poziomie 63,5%, tj. sumy ich częstości (41,0% + 11,5% + 11,0%).

W scenariuszu minimalnym założono wartość średnią przyjętą we wcześniejszej analizie dla leku Ozempic® - 52,3% (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zl/ocenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc>).⁷

W scenariuszu maksymalnym powiększono scenariusz podstawowy o różnicę między scenariuszem podstawowym a minimalnym: 63,5% + (63,5% - 52,3%) = 74,7%.

Tab. 7. Częstość powikłań cukrzycy przyjęte w analizie.

Wariant	Odsetek chorych	Źródło
podstawowy (najbardziej prawdopodobny)	63,5%	Witek 2012 (41,0% + 11,5% + 11,0%).
minimalny	52,3%	Witek 2012 (analiza dla leku Ozempic®)
maksymalny	74,7%	Założenie (63,5% + (63,5% - 52,3%))

Podsumowanie

Sposób oszacowania i roczną liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku w scenariuszu podstawowym oraz scenariuszach minimalnym i maksymalnym przedstawiono w poniższych tabelach.

W Tab. 11 zestawiono liczebność chorych w ramach poszczególnych scenariuszy.

⁷ W analizie dla leku Ozempic® w scenariuszu podstawowym przyjęto średnią ze scenariusza maksymalnego i minimalnego - 52,3%. W scenariuszu maksymalnym przyjęto 63,5%, założono rozłączność powikłań. Zgodnie z treścią wskazania refundacyjnego wystarczy jedno z wymienionych powikłań, żeby rozpocząć leczenie semaglutydem, stąd odsetek chorych przyjęto na poziomie sumy ich częstości. W scenariuszu minimalnym przyjęto 41%, założono korelację powikłań, a częstość chorych kwalifikujących się do leczenia przyjęto na poziomie najczęstszego powikłania.

Tab. 8. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - analiza podstawowa.

Parametr	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs		Subpopulacja 2, INS + ≥ 1 OAD		Źródło
	(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)		(HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m ²)		
	2021	2022	2021	2022	
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	647 642	679 804	404 776	424 877	Raport NFZ (dane ekstra.)
Odsetek chorych leczonych INS bazo w	na	na	■	■	Konsensus ekspertów
Odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 8%)	29,9%	29,9%	29,9%	29,9%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ²	na	na	59,6%	59,6%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI ≥ 35 kg/m ²	na	na	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych między 30 kg/m ² a 35 kg/m ²	35,6%	35,6%	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ANALIZA PODSTAWOWA)	63,5%	63,5%	63,5%	63,5%	Witek 2012, Konsensus ekspertów
Liczebność populacji docelowej	43 708	45 879	■	■	

Tab. 9. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - scenariusz minimalny.

Parametr	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs		Subpopulacja 2, INS + ≥ 1 OAD		Źródło
	(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)		(HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m ²)		
	2021	2022	2021	2022	
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	6 47 642	6 79 804	404 776	424 877	Raport NFZ (dane ekstra.)
Odsetek chorych leczonych INS bazową	na	na	■	■	Konsensus ekspertów
Odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 8%)	29,9%	29,9%	29,9%	29,9%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ²	na	na	59,6%	59,6%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI ≥ 35 kg/m ²	na	na	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych między 30 kg/m ² a 35 kg/m ²	35,6%	35,6%	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (SC. MINIMALNY)	52,3%	52,3%	52,3%	52,3%	Witek 2012, Konsensus ekspertów
Liczebność populacji docelowej	35 965	37 751	■	■	

Tab. 10. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - scenariusz maksymalny.

Parametr	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs		Subpopulacja 2, INS + ≥ 1 OAD		Źródło
	(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)		(HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m ²)		
	2021	2022	2021	2022	
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	6 47 642	6 79 804	404 776	424 877	Raport NFZ (dane ekstra.)
Odsetek chorych leczonych INS bazową	na	na	■	■	Konsensus ekspertów
Odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 8%)	29,9%	29,9%	29,9%	29,9%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ²	na	na	59,6%	59,6%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI ≥ 35 kg/m ²	na	na	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych między 30 kg/m ² a 35 kg/m ²	35,6%	35,6%	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (SC. MAKSYMALNY)	74,7%	74,7%	74,7%	74,7%	Witek 2012, Konsensus ekspertów
Liczebność populacji docelowej	51 452	54 007	■	■	

Tab. 11. Przewidywana liczba pacjentów w ramach obu subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - podsumowanie.

	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2		łącznie	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022
Analiza podstawowa	43 708	45 879	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	35 965	37 751	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	51 452	54 007	■	■	■	■

- **subpopulacja 1:** ≥ 2 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BM między 30 a 35 kg/m²;
- **subpopulacja 2:** INS + ≥ 1 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BM ≥ 30 kg/m².

2.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy semaglutyd jest obecnie stosowany w Polsce we wskazaniu: „Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.”

Aktualną liczbę chorych stosujących lek Ozempic® (niezależnie od dawki) można oszacować na około 1000 chorych (stan na maj 2020 r.).

2.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji odpowiada populacji docelowej skorygowanej o:

■ skłonność do współpłacenia za semaglutyd ■
■

- zróżnicowane rozpowszechnienie technologii w ciągu 2 lat;

Skłonność do współpłacenia

Skłonność do współpłacenia przyjęto na podstawie wewnętrznych danych Wnioskodawcy w oparciu o badania i doświadczenie rynkowe. Przyjęto skłonność do współpłacenia za semaglutyd na stałym poziomie ■ w kolejnych latach w obu subpopulacjach.

Skłonność do współpłacenia będzie czynnikiem ograniczającym dostęp do technologii. Informacje opublikowane w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla leku dapagliflozyna (tabela 38, strona 76) wskazują na odsetek chorych skłonnych do zakupu nowego leku przeciwcukrzycowego na poziomie 84%⁴. Przy czym kwota dopłaty do leku dapagliflozyna (leku z innej grupy terapeutycznej) zgodnie z informacjami zawartymi w analizie wpływu na budżet dostępnymi na stronie AOTMiT⁵ jest ■. Stąd należy podkreślić, że przyjęta dla semaglutylu wartość ma charakter maksymalny i bardzo konserwatywny z perspektywy płatnika.

Rozpowszechnienie technologii

Podobnie jak skłonność do współpłacenia za lek, rozpowszechnienie technologii (penetrację rynku) przyjęto na podstawie danych wewnętrznych Wnioskodawcy w oparciu o badania i doświadczenie rynkowe. Przyjęto rozpowszechnienie technologii dla semaglutylu podawanego podskórnie na poziomie ██████████ w kolejnych latach. Założono, że rozpowszechnienie będzie takie samo w obu subpopulacjach.

Zestawienie wykorzystanych parametrów przedstawiono w Tab. 12.

Parament zagregowany testowano w ramach analizy wrażliwości dla wariantu podstawowego (patrz rozdz. 2.8).

Tab. 12. Zestawienie parametrów analizy dla leku Ozempic®: rozpowszechnienie technologii i skłonność do współpłacenia.

	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2	
	2021	2022	2021	2022
Skłonność do współpłacenia	████	████	████	████
Rozpowszechnienie technologii	████	████	████	████
Odsetek chorych realnie leczonych semaglutylem w postaci podskórnej*	████	████	████	████

*parametr zagregowany (rozpowszechnienia × skłonność)

- **subpopulacja 1:** ≥2DAD, z HbA1c ≥8% i z BM między 30 a 35 kg/m²;
- **subpopulacja 2:** IN6 + ≥1DAD, z HbA1c ≥8% i z BM ≥30 kg/m².

Oszacowanie liczebność chorych, dotyczy chorych, którzy otrzymają co najmniej jedno opakowanie semaglutylu w postaci podskórnej w ramach zdefiniowanych subpopulacji zestawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Prognozowana docelowa liczba chorych rozpoczynających i kontynuujących leczenie semaglutylidem podawanym podskórnie.

Wariant	Leczenie	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2		łącznie	
		2021	2022	2021	2022	2021	2022
podstawowy	rozpoczęcie leczenia semaglutylidem	■	■	■	■	■	■
	kontynuacja leczenia semaglutylidem	■	■	■	■	■	■
	łącznie	■	■	■	■	■	■
minimalny	rozpoczęcie leczenia semaglutylidem	■	■	■	■	■	■
	kontynuacja leczenia semaglutylidem	■	■	■	■	■	■
	łącznie	■	■	■	■	■	■
maksymalny	rozpoczęcie leczenia semaglutylidem	■	■	■	■	■	■
	kontynuacja leczenia semaglutylidem	■	■	■	■	■	■
	łącznie	■	■	■	■	■	■

- **subpopulacja 1:** ≥ 2 OADs, z HbA_{1c} $\geq 8\%$ i z BM między 30 a 35 kg/m²;
- **subpopulacja 2:** INS + ≥ 1 OAD, z HbA_{1c} $\geq 8\%$ i z BM ≥ 30 kg/m².

Ze względu na [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

W modelu założono proporcjonalne rozpoczynanie leczenia semaglutydem w postaci podskórnej (stopniowe, tj. w każdym miesiącu ta sama liczba chorych rozpocznie leczenie, zaczynając od stycznia 2021 r.).

Oszacowana liczebność chorych, którzy otrzymają co najmniej jedno opakowanie semaglutylidu (Tab. 13), i nie pokrywa się z liczebnościami pacjentolat, które są wykorzystywane do obliczeń w analizie wpływu na budżet.

Finalnie do oszacowania wpływu na budżet w wariantcie podstawowym analizy przyjęto [REDAKTOWANO] (tj. pełnych 12-miesięcznych terapii).

Zestawienie prognozowanej docelowej liczby pacjentolat w zależności wariantu analizy w I i II roku finansowania przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Prognozowana docelowa liczba pacjentolat leczonych semaglutylem podawanym podskórnym w I i II roku finansowania.

Wariant	Leczenie	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2		łącznie	
		2021	2022	2021	2022	2021	2022
podstawowy	rozpoczęcie leczenia semaglutylem	■	■	■	■	■	■
	kontynuacja leczenia semaglutylem	■	■	■	■	■	■
	łącznie	■	■	■	■	■	■
minimalny	rozpoczęcie leczenia semaglutylem	■	■	■	■	■	■
	kontynuacja leczenia semaglutylem	■	■	■	■	■	■
	łącznie	■	■	■	■	■	■
maksymalny	rozpoczęcie leczenia semaglutylem	■	■	■	■	■	■
	kontynuacja leczenia semaglutylem	■	■	■	■	■	■
	łącznie	■	■	■	■	■	■

- **subpopulacja 1:** $\geq 20\text{AD}$, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BM między 30 a 35 kg/m^2 ;
- **subpopulacja 2:** INS + $\geq 10\text{AD}$, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BM $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

2.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 15. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla semaglutynu.

Populacja	2021	2022	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	1,28 mln	1,33 mln	2.1.1
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	ok. 1000		2.1.3
populacja docelowa, wskazana we wniosku	■	■	2.1.2
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji:			
- wariant podstawowy	■	■	2.1.4
- wariant minimalny	■	■	
- wariant maksymalny	■	■	
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (pacjentolata):			
- wariant podstawowy	■	■	
- wariant minimalny	■	■	
- wariant maksymalny	■	■	

■ wariant najbardziej prawdopodobny.

2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania preparatu Ozempic® (semaglutyd podawany podskórnie) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością zdefiniowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania semaglutylidu bez zmiany grupy limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%

Wnioskowana cena zbytu netto dla semaglutylidu podawanego podskórnie (Ozempic) w projektowanym wskazaniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

2.3 Perspektywa

Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów⁶, natomiast zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.⁷

Zgodnie z powyższym, ze względu na to, że część kosztów zakupu semaglutylidu podawanego podskórnie i komparatorów ponosi pacjent, analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i chorego.

Dodatkowo przedstawiono wydatki ponoszone przez pojedynczego chorego.

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji. Wydłużenie horyzontu czasowego analizy przy możliwym pojawieniu się alternatywnych sposobów leczenia, powoduje, że oszacowania w wydłużonym horyzontie czasowym mogą być obarczone błędem.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której

szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.⁷

Założony horyzont czasowy jest zgodny z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.⁶

Analizę przedstawiono zakładając, że I i II rok analizy odpowiada 2021 r. i 2022 r. Przyjęto, że rozszerzone finansowanie leku Ozempic® w ramach listy leków refundowanych rozpocznie się od 1 stycznia 2021 roku.

Wyniki z perspektywy 1 chorego przedstawiono w horyzoncie 12 miesięcy leczenia (1 pacjentorok) - patrz rozdz. 0.

2.5 Scenariusze

Scenariusz istniejący leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, schematycznie opisano 2 subpopulacjami:

- **subpopulacja 1** - po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 lekami doustnymi, z BMI ≥ 30 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którą zdefiniowano jako:
 - o chorzy z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m², u których aktualnie jest stosowany lek z grupy inhibitora SGLT-2 (■) lub stosowane są leki z innych grup, w tym leki nierefundowane w analizowanym wskazaniu, tj. iDPP-4, aGLP-1, akarbozy, insuliny NPH, albo jest kontynuowane dotychczasowe suboptymalne leczenie (pozostałe ■);
- po niepowodzeniu terapii insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI ≥ 30 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którą zdefiniowano jako:
 - o **subpopulacja 2** - z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m², u których aktualnie jest stosowana intensyfikacja leczenia insuliną bazową (co analitycznie odpowiada redukcji dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutydem w postaci podskómej).

⁷ odsetki chorych leczonych SGLT-2 i pozostałymi opcjami terapeutycznymi przyjęto zgodnie z konsensusem eksportów klinicznych.

W analizie upraszczająco pominięto populację chorych leczonych co najmniej 2 lekami doustnymi z HbA1c \geq 8% i BMI \geq 35 kg/m² przyjmując, że w tej grupie chorych jest już refundowany semaglutyd w postaci podskórnej (Ozempic®).

W analizie dla subpopulacji 1 przyjęto dawki leków doustnych (metforminy i pochodnych sulfonylomocznika) odpowiadające DDD wg WHO i założono, że będą stałe w obu scenariuszach. Upraszczająco przejęto, że chorzy będą leczeni 2 lekami doustnymi (metforminą i pochodną sulfonylomocznika), a w ramach intensyfikacji leczenia będzie stosowany semaglutyd (scenariusz nowy)

W ramach scenariusza aktualnego w subpopulacji 1 chorzy mogą stosować lek z grupy inhibitorów SGLT-2 lub leki z innych grup (w tym również leki nierefundowane w analizowanym wskazaniu), tj. iDPP-4, aGLP-1, akarboza, insulina NPH. Niektórzy chorzy mogą kontynuować dotychczasowe suboptymalne leczenie. W analizie przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że terapie inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego i zostały one pominięte w analizie. Stąd, pomimo przejmowania rynku (np. z insuliny NPH) nie będą generowane oszczędności dla płatnika. Takie upraszczające podejście analityczne przeszacowuje wyniki analizy wpływu na budżet płatnika.

Odsetki chorych leczonych poszczególnymi opcjami terapeutycznymi konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. Przyjęto udział [REDACTED] odpowiednio dla leku z grupy inhibitora SGLT-2 i pozostałych grup. Parametry testowano w ramach analizy wrażliwości.

W analizie dla subpopulacji 2 założono stosowanie insuliny bazowej oraz stałej dawki metforminy, a w ramach intensyfikacji leczenia przyjęto stosowanie semaglutylu przy redukcji dawki insuliny (scenariusz nowy) albo utrzymanie dotychczasowego schematu dawkowania insuliny (scenariusz istniejący).

Zestawienie terapii, które mogą być przejmowane przez semaglutyd w postaci podskórnej w scenariuszu istniejącym przedstawiono poniżej.

Tab. 17. Scenariusz istniejący - zestawienie terapii, które mogą być przejmowane przez semaglutyd w postaci podskórnej.

Leki stosowane po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 lekami doustnymi oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
\geq 2 OADs	HbA1c \geq 8%
BMI 30-35 kg/m ²	inhibitor SGLT-2* (subpopulacja 1)
Leki stosowane po niepowodzeniu terapii insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
INS+ \geq 1 OAD	HbA1c \geq 8%
BMI 30-35 kg/m ²	intensyfikacja insulinoterapii** (subpopulacja 2)
BMI \geq 35 kg/m ²	

* przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że leki inne niż SGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego i zostały one pominięte w analizie;

**co odpowiada redukcji dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutylem.

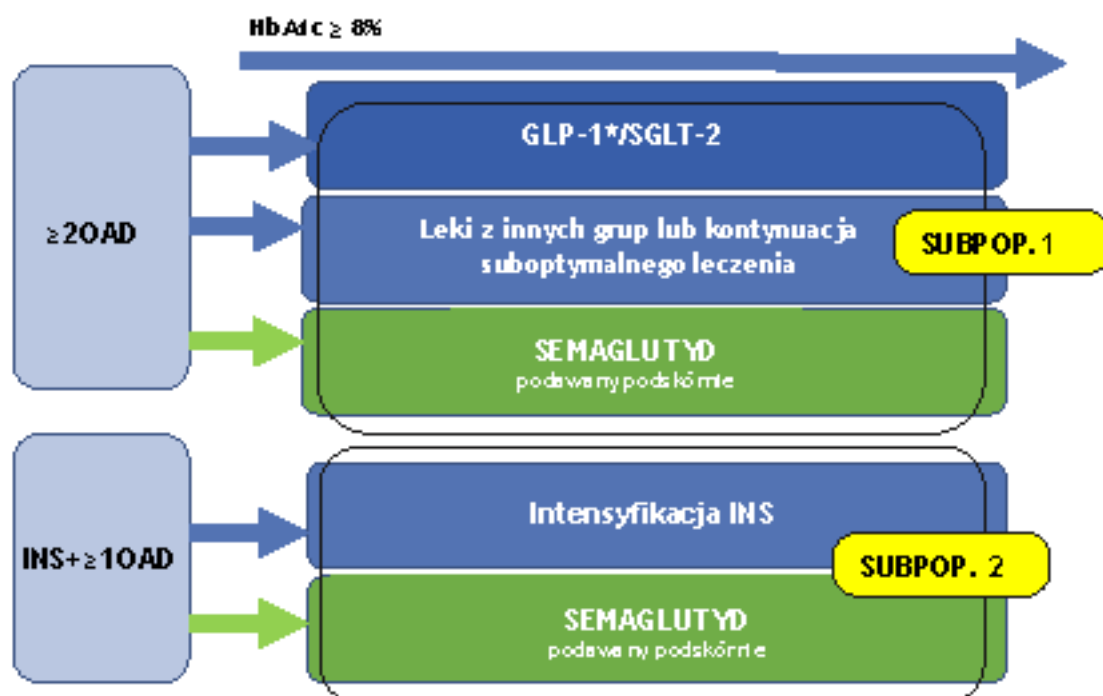
Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.

W scenariuszu nowym przyjęto rozszerzenie finansowania semaglutylu w postaci podskórnej (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Schematyczne ujęcie obu scenariuszy przedstawiono na Ryc. 5.

Ryc. 5. Aktualny schemat leczenia i spodziewane miejsce semaglutylu w ramach wnioskowanego wskazania (scenariusz istniejący - kolor niebieski; scenariusz nowy - kolor zielony) - chorzy z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.



*GLP-1 w grupie chorych z BM ≥ 35 kg/m²; OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (bez insuliny); INS - insuliny; GLP-1 - analogi glukagonopodobnego peptydu-1; SGLT-2 - Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2. Kolorem zielonym oznaczono pozycjonowanie semaglutylu podawanego podskórnie w ramach wnioskowanego wskazania; na schemacie pominięto warunek BM.

2.6 Parametry

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych (semaglutylu, insuliny, metforminy, pochodnej sulfonilomocznika), kosztów podania insulin (igieł) oraz kosztów monitorowania stężenia glukozy we krwi (tj. pasków i lancetów). Igły do podania semaglutylu w postaci podskórnej są załączone do opakowania leku i samo podanie nie jest związane z dodatkowymi kosztami.

W analizie przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że leki inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego i zostały one pominięte w analizie.

Ze względu na zbliżoną częstość istotnych działań niepożądanych, przyjęto, że koszty leczenia działań niepożądanych nie są czynnikiem w istotny sposób różnicującym oba zdefiniowane scenariusze. Przy czym ich pominięcie stanowi konserwatywne założenie analizy, mając na uwadze spodziewaną większą częstość epizodów hipoglikemii w grupie chorych leczonych insuliną.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Tab. 18. Parametry uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

Grupa	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2	
	SEM	iSGLT-2	SEM	INS
Terapia bazowa	MET+SU	MET+SU	INS+MET	INS+MET
Substancja czynna	tak	tak	tak	tak
Igły do podania leku	nie (w komplecie)	nie	nie (w komplecie)	tak
Paski do monitorowania	tak	tak	tak	tak
Lance ty	tak	tak	tak	tak
Inne				
Zdarzenia niepożądane	nie	nie	nie	nie
Powikłania cukrzycy	nie	nie	nie	nie
Przerwanie leczenia	nie	nie	nie	nie

- **subpopulacja 1:** ≥ 20 AD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BM między 30 a 35 kg/m²;
- **subpopulacja 2:** INS + ≥ 10 AD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BM ≥ 30 kg/m².

2.6.1 Dawkowanie

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z DDD wg WHO lub zgodnie z wynikami badań klinicznych włączonych do przekładu systematycznego literatury dla semaglutynu.

W ramach poszczególnych subpopulacji uwzględniono dawkowanie terapii bazowych oraz leków stosowanych w ramach intensyfikacji leczenia.

W ramach terapii bazowych w:

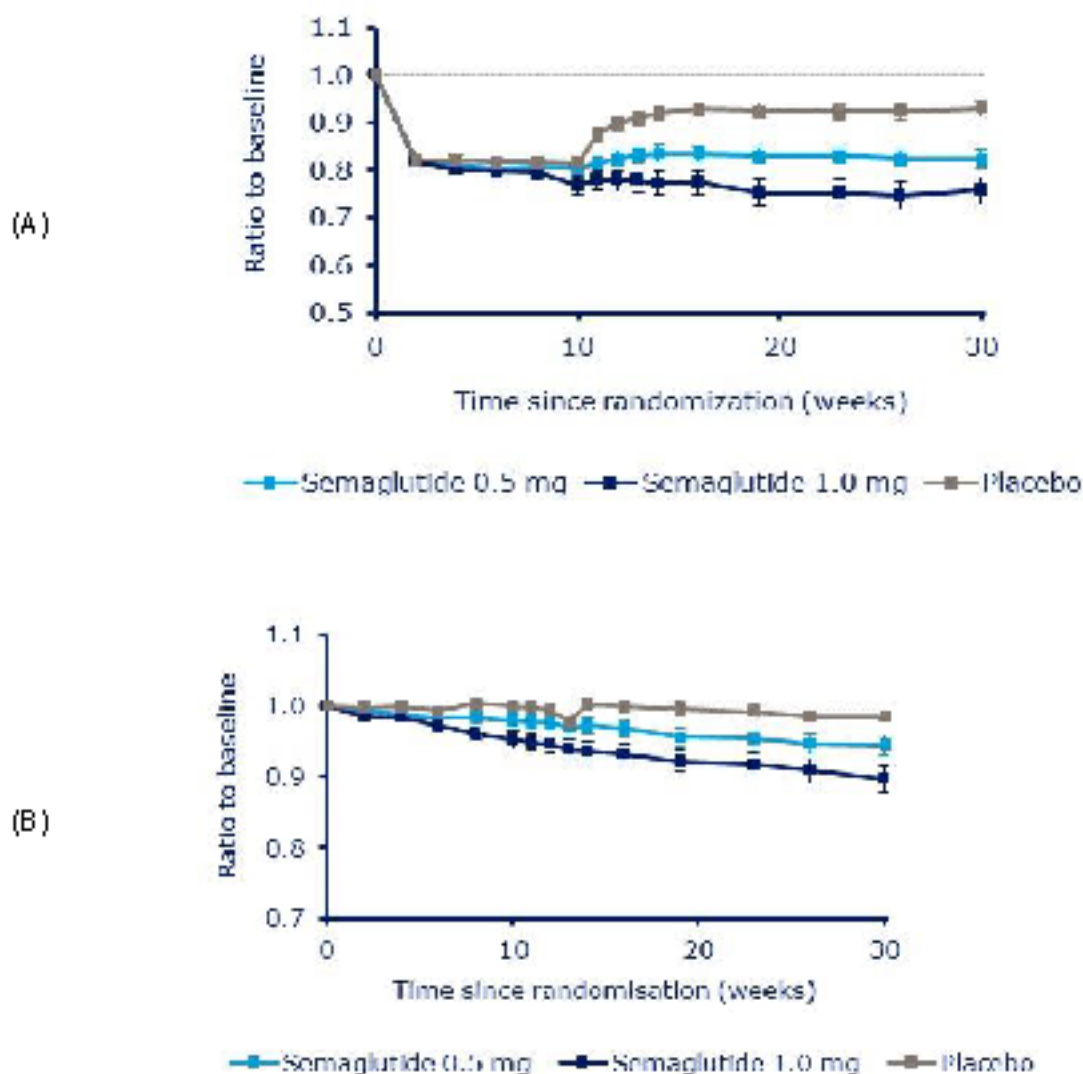
- subpopulacji 1 uwzględniono metforminę i pochodną sulfonilomocznika (głównie glibenklamid - najczęściej stosowany w badaniach klinicznych lek z tej grupy) w dawkach zgodnych z DDD wg WHO, odpowiednio 2000 mg i 4 mg.
- subpopulacja 2: uwzględniono insulinę niezależnie od typu w średniej dawce zgodnie z badaniem SUSTAIN 5⁹.
 - Wyjściową liczbę UI insuliny przyjęto na średnim poziomie ze wszystkich analizowanych ramion z badania SUSTAIN 5, tj. 37,7 IU. Metforminę przyjęto w dawkach zgodnych z DDD wg WHO.

W ramach terapii stosowanych w intensyfikacji leczenia w:

- subpopulacji 1 uwzględniono:
 - semaglutyn w dawce (0,25 mg, 0,5 mg i 1,0 mg) albo
 - dawkę leku z grupy inhibitora SGLT-2 zgodnie z PDD;
- subpopulacja 2: zgodnie z wynikami badania SUSTAIN 5, dobowe zmniejszenie dawkowania insuliny w grupie leczonej semaglutynem wyniosło 3,9 IU dla semaglutynu 0,5 mg i 5,9 IU dla semaglutynu 1 mg. Zmniejszenie w grupie kontynuującej dotychczasowe leczenie wyniosło 1,4 IU (dane z 30 tyg. obserwacji: patrz Ryc. 6). Pomimo krótkiego okresu obserwacji i spodziewanej dalszej redukcji dawki insuliny w dłuższym horyzoncie, w analizie podstawowej przyjęto redukcję dobowej dawki insuliny na średnim poziomie 3,5 UI (4,9 IU skorygowane o 1,4 IU w grupie placebo - Ryc. 6). Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości przyjmując wartości z badania PIONEER 8¹⁰ (redukcja o 16,5 IU) dla doustnej postaci semaglutynu, w których są dostępne wyniki dla 52 tyg. obserwacji.

Zestawienie dawek leków przyjęte w analizie podstawowej przedstawiono w Tab. 18.

Ryc. 6. Dawki insuliny w badaniu SUSTAIN 5: obserwowany stosunek do wartości wyjściowej według tygodnia dla pacjentów z HbA1c (A) $\leq 8,0\%$ lub (B) $> 8\%$ w momencie randomizacji.



Tab. 19. Dawkowanie leków wzięte w analizę wpływu na budżet.

Grupa	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2	
	SEM	iSGLT-2	SEM	INS
Terapia bazowa	MET+SU		INS+MET	
Dawka	MET - 2000 mg SU - 4 mg		INS - 37,7 IU* MET - 2000 mg	
Intensyfikacja leczenia				
Leki	SEM (0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg)	SGLT-2 wg PDD	SEM (0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg)	brak
Terapia bazowa	bez zmian	bez zmian	34,2 IU redukcja dawki INS o 3,5 IU*	bez zmian

* zgodnie z wynikami badania SUSTAIN 5 (analiza wrażliwości - redukcja dawki INS o 16,5 IU zgodnie z wynikami badania PIONEER 8); † u części chorych kontynuacja dotychczasowego leczenia MET+SU.

2.6.2 Koszty substancji czynnej

2.6.2.1 Koszt semaglutynu (Ozempic®)

Wnioskowane ceny poszczególnych prezentacji semaglutynu w postaci podskórnej oraz uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 2.2.

Zestawie kosztów miesięcznej (28 dni) terapii przedstawiono w Tab. 20.

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6.2.2 Koszt leków z grupy inhibitorów SGLT-2

Leki z grupy inhibitorów SGLT-2 są aktualnie stosowane w ramach subpopulacji 1 ($\geq 20\text{AD}$, z $\text{HbA1c} \geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m^2).

Aktualnie refundowane preparaty leków z grupy inhibitorów SGLT-2 zestawiono w poniższej tabeli (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.) - Tab. 22.

Leki są refundowane w ramach jednej grupy limitowej przy jednakowych kosztach za dzienną terapię dla płatnika (koszt za PDD). Z perspektywy chorego różnice w dopłacie są na maksymalnym poziomie 6,80 PLN za opakowanie - patrz zakładka „Dane kosztowe” w pliku Microsoft Excel).

Mając na uwadze dynamicznie rozwijający się rynek i możliwe zmiany struktury sprzedaży, założono, że obciążenie chorego będzie średnią arytmetyczną wynikającą z dopłat do poszczególnych preparatów (bez wagi ich udziałem w rynku) - Tab. 22.

Tab. 22. Refundowane preparaty leków z grupy inhibitorów SGLT-2.

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opakowania	UCZ, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WR, PLN	WDŚ, PLN
251.0 - Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny								
Dapagliflozinum	Forxiga	10 mg, 30 szt.	142,5	178,14	178,14	30%	124,7	53,44
Empagliflozinum	Jardiance	10 mg, 28 szt.	136,1	170,38	166,26	30%	116,38	54,00
Canagliflozinum	Invokana	100 mg, 30 szt.	148,5	184,94	178,14	30%	124,7	60,24

WR - wysokość refundacji; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Tab. 23. Koszty związane ze stosowaniem leków z grupy inhibitorów SGLT-2.

Nazwa	Zawartość opakowania	Liczba PDD	WR za PDD, PLN	WDŚ za PDD, PLN	Średnia WDŚ za PDD, PLN	WR+ WDŚ za PDD, PLN
251.0 - Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny						
Forxiga	10 mg, 30 szt.	30	4,16	1,78	1,91	6,06
Jardiance	10 mg, 28 szt.	28		1,93		
Invokana	100 mg, 30 szt.	30		2,01		

WR - wysokość refundacji; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

2.6.2.3 Koszt insuliny

Aktualnie refundowane preparaty insuliny przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.

Zgodnie z ChPL dla semaglutynu nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. Jednak doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone. Przyjęto, że semaglutyn nie będzie stosowany u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmował rynku insulin finansowanych w ramach katalogu D (Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.)). Stąd w analizie nie wykorzystano danych kosztowych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, na podstawie których jest możliwe oszacowanie średniej kwoty refundacji każdego z opakowań insuliny bez podziału na typ finansowania i grupę docelową.

Założenie jest założeniem konserwatywnym i niedoszacowuje kosztów refundacji insuliny finansowanej chorym w wieku powyżej 75 roku życia bez kwoty współpłacenia.

Koszt jednostkowy insuliny oszacowano przy uwzględnieniu udziału poszczególnych opakowań w rynku na podstawie danych sprzedażowych NFZ za grudzień 2019 r. (Uchwała Nr 6/2020/III NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.)⁹

Do oszacowania kosztów insuliny stosowanej w ramach subpopulacji 2 (w której stosowanie semaglutynu ma zastąpić intensyfikację leczenia insuliną), założono, że może być stosowany dowolny typ insuliny bazowej (insulina NPH lub długodziałający analog insuliny).

W analizie uwzględniono łącznie 14 refundowanych preparatów insulin (patrz zakładka „Dane kosztowe” w pliku Microsoft Excel).

Średnią wartość refundacji insuliny stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia oszacowano na 0,0735 PLN/IU, średnią dopłatę chorego za IU insuliny bazowej oszacowano na 0,0241 PLN - patrz Tab. 24.

Przyjęto, że intensyfikacja leczenia jest tożsama z redukcją dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutynem.

Dawkę insuliny stosowanej przy intensyfikacji leczenia przyjęto zgodnie z wynikami badania SUSTAIN-5⁸ (w analizie wrażliwości z badania dla postaci doustnej semaglutynu - PIONEER 8¹⁰).

Wyjściową liczbę UI insuliny przyjęto na średnim poziomie ze wszystkich analizowanych ramion z badania SUSTAIN-5⁸, tj. 37,7 IU - patrz Tab. 24.

Tab. 24. Koszt jednostkowy insuliny ważony udziałem w rynku stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia (redukcja dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutydem).

Insulina	Średnia WR, PLN	Średnia WDS, PLN	Średnia WR+WDS, PLN
INS, IU	0,0735	0,0241	0,0976
INS, 37,7 IU (scenariusz istniejący)	2,7699	0,9099	3,6798
INS, 34,2 IU (scenariusz nowy, analiza podstawowa)	2,5128	0,8254	3,3382
redukcja dawki INS o 3,5 IU	0,2572	0,0845	0,3416
redukcja dawki INS o INS, 16,5 IU*	1,2123	0,3982	1,6105

* analiza wrażliwości - redukcja dawki względem grupy placebo na podstawie badania F10HEER3; WR - wysokość refundacji; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

2.6.2.4 Koszt metforminy i pochodnej sulfonilomocznika

W analizie dla subpopulacji 1 przyjęto dawki leków doustnych (metforminy i pochodnych sulfonilomocznika) odpowiadające DDD wg WHO i założono, że będą stałe w obu scenariuszach. Upraszczająco przejęto, że chorzy będą leczeni 2 lekami doustnymi (metforminą i pochodną sulfonilomocznika).

W analizie dla subpopulacji 2 założono stosowanie insuliny bazowej oraz stałej dawki metforminy.

Założono, że koszty i dawki metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika są stałe we wszystkich analizowanych scenariuszach - Tab. 25. Konserwatywnie założono, że dawki leków doustnych (metforminy i pochodnych sulfonilomocznika) nie będą modyfikowane po intensyfikacji leczenia semaglutydem.

Szczegółowy sposób oszacowania patrz zakładka „Dane kosztowe” w pliku Microsoft Excel.

Tab. 25. Koszty związane ze stosowaniem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Leczenie	WR, PLN	WDS, PLN	WR+WDS, PLN
MET, 2 g	0,3401	0,2968	0,6369
SU (GLI), 4 mg	0,3045	0,3078	0,6123
MET+SU	0,6446	0,6045	1,2492

WR - wysokość refundacji; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

2.6.3 Koszy podania (igły do insuliny)

Zużycie igieł służących do podawania insuliny w subpopulacji 2 przyjęto na poziomie 3 szt. dziennie.

Koszt igieł przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>, jako średnia arytmetyczna kosztów wszystkich dostępnych prezentacji (stan na 15 czerwca 2020 r.).

Igły nie są refundowane, a koszty zakupu ponoszone wyłączenie przez chorego (patrz zakładka „Dane kosztowe” w pliku Microsoft Excel). Koszt za 1 igłę oszacowano na poziomie 0,5640 PLN.

Tab. 26. Koszty związane ze zużyciem igieł - koszty jednostkowe.

Leczenie	Liczba igieł, dzień	WR, PLN	WDŚ, PLN	WR+WDŚ, PLN
NS (subpopulacja 2)	3,0	0,00	1,6919	1,6919
SEM	w komplecie	0,00	0,00	0,00
iSGLT-2	podanie doustne	0,00	0,00	0,00

WR- wysokość reżuracji; WDŚ - wysokość do płyty świadcze niobioray.

Tab. 27. Koszty związane ze zużyciem igieł - koszty miesięczne (30 dni).

Leczenie	Liczba igieł, 30 dni	WR, PLN	WDŚ, PLN	WR+WDŚ, PLN
NS (subpopulacja 2)	90	0,00	50,76	50,76
SEM	w komplecie	0,00	0,00	0,00
iSGLT-2	podanie doustne	0,00	0,00	0,00

WR- wysokość reżuracji; WDŚ - wysokość do płyty świadcze niobioray.

2.6.4 Koszty pasków i nakłuwaczy (monitorowanie)

Zużycie pasków i nakłuwaczy w scenariuszu istniejącym przyjęto w oparciu o średnie zużycie wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. "

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. w przypadku chorych stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP-1 zalecany jest raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach), codziennie 1 badanie o różnych porach dnia - średnio 1,4 paska i 1,4 nakłuwacza dziennie (43 paski i nakłuwacze miesięcznie).

W subpopulacji 1 przyjęto stały poziom monitorowania cukrzycy niezależnie od tego czy chory jest leczony iSGLT-2 czy otrzyma inne leczenie.

Dla subpopulacji 2, w przypadku chorych stosujących wielokrotne (tj. co najmniej 3 × dziennie) wstrzyknięcia insuliny, zalecane są wielokrotne (tj. co najmniej 4 × dziennie; optymalnie nie mniej niż 8 × dziennie) pomiary glikemii. W analizie przyjęto 5 pomiarów w ciągu dnia.

Tab. 28. Częstość stosowania pasków i nakłuwaczy do monitorowania poziomu glukozy we krwi u chorych leczonych seماغلۇتېدەم ياكى باشقا بىر دەرمان بىلەن ۱-نۆپەس تەۋەسىدە (ۋەگ PTB 2020; zużycie miesięczne, 30 dni).

Leki doustne	Liczba dni z SBGM	Liczba SBGM na dzień pomiaru	Liczba SBGM w miesiącu
1 dziennie	26,1	1,0	25,71
1 krótki profil w tygodniu	4,3	4,0	17,14
Liczba dni w miesiącu	30	łącznie	42,86

SBGM- monitorowanie poziomu glukozy (ang. self-glucose-blood monitoring).

Tab. 29. Liczba zużywanych pasków i nakłuwaczy do monitorowania poziomu glukozy we krwi u chorych leczonych insuliną w ramach subpopulacji 2 wg PTD 2020 (zużycie miesięczne, 30 dni).

Insuliny	Liczba dni z SBGM	Liczba SBGM na dzień pomiaru	Liczba SBGM w miesiącu
5 dziennie	30	5	150

SBGM- monitorowanie poziomu glukozy (ang. *se lf-glucose-blood monitoring*).

Koszty pasków diagnostycznych wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. - Katalog A 3. Wyroby medyczne dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Do oszacowania średniego ważonego kosztu pojedynczego paska wykorzystano udziały poszczególnych opakowań za grudzień 2020 (dane sprzedażowe NFZ) - patrz zakładka „Dane kosztowe” w pliku Microsoft Excel.

W subpopulacji 1, przyjęto koszty pasków przy odpłatności 30% wysokości limitu, stosowane w cukrzycy typu 2. W subpopulacji 2 przyjęto koszty pasków przy odpłatności ryczałtowej - paski dedykowane do chorych z cukrzycą typu 1 lub pozostałych typów cukrzycy wymagającej co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej - Tab. 30.

Koszty nakłuwaczy (wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi) przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>, jako średnia arytmetyczna kosztów poszczególnych prezentacji (stan na 15 czerwca 2020 r.). Nakłuwacze nie są refundowane (koszty ponoszone wyłącznie przez chorego) - patrz zakładka „Dane kosztowe” w pliku Microsoft Excel.

Zestawienie miesięcznych kosztów (30 dni) związanych z monitorowaniem cukrzycy przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 30. Koszty związane ze zużyciem pasków i nakłuwaczy - koszty jednostkowe.

Produkt	WR, PLN	WDŚ, PLN	WR+ WDŚ, PLN
paski (30%) PLN/szt.	0,5340	0,2366	0,7706
paski (ryczałt) PLN/szt.	0,6988	0,0718	0,7706
nakłuwacze, PLN/szt.	-	0,3197	0,3197

WR- wysokość refundacji; WDŚ - wysokość do płaty świadcze niobiorcy.

Tab. 31. Koszty związane z monitorowaniem cukrzycy - zużyciem pasków i nakłuwaczy - koszty miesięczne (30 dni) w zależności od analizowanej subpopulacji.

Produkt	WR, PLN	WDŚ, PLN	WR+ WDŚ, PLN
Subpopulacja 1			
paski (30%) PLN	22,88	10,14	33,03
nakłuwacze, PLN	0,00	13,70	13,70
łącznie, PLN	22,88	23,84	46,73
Subpopulacja 2			
paski (ryczakt), PLN	104,83	10,76	115,59
nakłuwacze, PLN	0,00	47,96	47,96
łącznie, PLN	104,83	58,72	163,55

WR- wysokość reflu rduaj; WDŚ - wysokość do płyty świadcze riobioray.

2.6.5 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

2.6.6 Podsumowanie parametrów

Zestawienie parametrów przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Podsumowanie parametrów - zużycie zasobów.

Kategoria kosztów	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs (HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)			Subpopulacja 2, INS + ≥ 10 AD (HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m ²)	
	SEM s.c.	§GLT-2	Inne leki*	SEM s.c.	INS
Ramię	SEM s.c.	§GLT-2	Inne leki*	SEM s.c.	INS
Terapia bazowa	MET 2000 mg + SU 4 mg			INS 37,7IU + MET 2000 mg	
Scenariusz (% chorych)	sc. nowy (100%)	sc. istniejący (■)	sc. istniejący (■)	sc. nowy (100%)	sc. istniejący (100%)
Dawka leków dodanych, dzień	0,25/0,5/1,0 mg	§GLT-2 wg PDD	na	0,25/0,5/1,0 mg oraz redukcja dawki INS o 3,5 IU	bez zmian
Igły, dzień	w komplecie	brak zużycia	na	3,0	3,0
Paski, dzień	1,43	1,43	1,43	5,0	5,0
Nakłuwacze, dzień	1,43	1,43	1,43	5,0	5,0

* leki z innych grup (w tym leki nierefundowane w analizowanym wskazaniu), tj. DPP-4, αGLP-1, akarboza, insulina NPH, albo kontynuacja dotychczasowego suboptymalnego leczenia.

Tab. 33. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy NFZ.

Kategoria kosztów	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs (HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)			Subpopulacja 2, INS + ≥ 10 AD (HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m ²)	
	SEM s.c.	§GLT-2	Inne leki*	SEM s.c.	INS
Ramię	SEM s.c.	§GLT-2	Inne leki*	SEM s.c.	INS
Terapia bazowa	19,34			85,59	93,30
Leki dodane	■	124,69	0,00	■	0,00
Igły	na	na	0,00	0,00	0,00
Paski	22,88	22,88	22,88	104,83	104,83
Nakłuwacze	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
łącznie	■	166,92	42,22	■	198,13

* konserwatywne założenie, że stosowanie leków innych niż §GLT-2 nie generuje kosztów dla płatnika publicznego ani chorego.

Tab. 34. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy chorego.

Kategoria kosztów	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs (HbA1c $\geq 8\%$, BM 30-35 kg/m ²)			Subpopulacja 2, INS + ≥ 1 OAD (HbA1c $\geq 8\%$, BM ≥ 30 kg/m ²)	
	SEM s.c.	IGLT-2	Inne leki*	SEM s.c.	INS
Ramię					
Terapia bazowa	18,14			33,66	36,20
Leki dodane	■	57,18	na	■	na
Igły	na	na	0,00	50,76	50,76
Paski	10,14	10,14	10,14	10,76	10,76
Nakłuwacze	13,70	13,70	13,70	47,96	47,96
Łącznie	■	99,16	41,98	■	145,68

* konserwatywne założenie, że stosowanie leków innych niż iGLT-2 nie generuje kosztów dla płatnika publicznego ani chorego.

Tab. 35. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy wspólnej (NFZ+chory).

Kategoria kosztów	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs (HbA1c $\geq 8\%$, BM 30-35 kg/m ²)			Subpopulacja 2, INS + ≥ 1 OAD (HbA1c $\geq 8\%$, BM ≥ 30 kg/m ²)	
	SEM s.c.	IGLT-2	Inne leki*	SEM s.c.	INS
Ramię					
Terapia bazowa	37,47			119,25	129,50
Leki dodane	386,49	181,87	na	■	na
Igły	na	na	0,00	50,76	50,76
Paski	33,03	33,03	33,03	115,59	115,59
Nakłuwacze	13,70	13,70	13,70	47,96	47,96
Łącznie	■	266,08	84,20	■	348,81

* konserwatywne założenie, że stosowanie leków innych niż iGLT-2 nie generuje kosztów dla płatnika publicznego ani chorego.

2.7 Oszacowania na 2020 rok

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane ze stosowaniem scenariusza istniejącego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia w 2020 roku oszacowano zgodnie z metodyką opisaną w rozdz. 2.1.2 i 2.1.4.

Koszty stosowania insuliny, igieł oraz pasków diagnostycznych przyjęto zgodnie z opisem w rozdz. 2.6.

Aktualne obciążenia budżetowe związane z leczeniem chorych w ramach 2 zdefiniowanych subpopulacji chorych oszacowano na 90,9 mln PLN z perspektywy NFZ (przy założeniach dawkowania leków tak jak w scenariuszu istniejącym analizie).

Tab. 36. Oszacowania na rok 2020.

	Subpopulacja 1	Subpopulacja 2	łącznie
Liczba chorych	41 640	13 077	54 717
Koszt terapii bazowej	9 803 803	14 854 795	24 658 599
Koszt komparatora	37 929 098	0	37 929 098
Koszt igieł	0	0	0
Koszt pasków	11 601 879	16 689 794	28 291 674
Koszt nakłuwaczy	0	0	0
Koszty łącznie	59 334 781	31 544 590	90 879 371

*wyniki przy założeniach dawkowania leków (insuliny) tak jak w scenariuszu istniejącym analizie.

2.8 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- odsetek chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego (analiza wariantu maksymalnego i minimalnego) - subpopulacja 1 i 2;
- udział chorych stosujących leki z grupy inhibitorów SGLT-2 - w ramach subpopulacji 1,
- wielkość zredukowanej dawki insuliny dzięki terapii skojarzonej z semaglutydem - w ramach subpopulacji 2.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Tab. 37. Warianty analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Komentarz	Opis zmodyfikowanych parametrów	Komentarz
SA 1	odsetek chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego (subpopulacja 1 i 2)	63,5%	Witek 2012	52,3%- wariant minimalny	Witek 2012
SA 2				74,7% - wariant maksymalny	założenie
SA 3	udział chorych stosujących leki z grupy inhibitorów SGLT-2 - w ramach subpopulacji 1	■	konsensu grupy doradczej	■	założenie
SA 4				■	
SA 5	zredukowana dawka insuliny - w ramach subpopulacji 2	redukcja o 3,5 IU	SUSTAIN-5*	redukcja o 16 β UI	PIONEER 8 [®] (badanie dla SEM w postaci doustnej)

2.9 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3 Wyniki z perspektywy NFZ

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z rozszerzeniem finansowania ze środków publicznych semaglutylidu w postaci podskórnej (Ozempic®) w 2 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Niepewne parametry dotyczące docelowej liczby chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (patrz rozdz. 3.1.2 i 3.1.3) oraz analizy wrażliwości dla wariantu podstawowego (patrz rozdz. 3.1.4).

3.1.1 Wariant podstawowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.1.2 Wariant minimalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.1.3 Wariant maksymalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.1.4 Analiza wrażliwości dla wariantu podstawowego

Wyniki scenariusza analizy wrażliwości (patrz opis w rozdz. 2.8) zebrano poniżej.

Liczebność populacji odpowiada liczebności z wariantu podstawowego - patrz Tab. 38.

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

4 Wyniki z perspektywy wspólnej

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z rozszerzeniem finansowania ze środków publicznych semaglutylu w postaci podskórnej (Ozempic®) w 2 kolejnych latach z perspektywy wspólnej, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i chorego.

4.1.1 Wariant podstawowy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.2 Wariant minimalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Header]							
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.3 Wariant maksymalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.4 Analiza wrażliwości dla wariantu podstawowego

Wyniki scenariusza analizy wrażliwości (patrz opis w rozdz. 2.8) zebrano poniżej.

Liczebność populacji odpowiada liczebności z wariantu podstawowego - patrz Tab. 38.

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

6 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawcz dnia 12 maja 2011 r. o refundacji lek6w, 6rodk6w spozywczych specjalnego przeznaczenia zywnieniowego oraz wyrob6w medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696), analiza racjonalizacyjna powinna byc przedkladana w przypadku, gdy analiza wplywu na budzet podmiotu zobowiazanego do finansowania 6wiadcze6 z 6rodk6w publicznych wykazuje wzrost koszt6w refundacji. Analiza ta powinna przedstawia6 rozwiaczania dotyczace refundacji lek6w, 6rodk6w spozywczych specjalnego przeznaczenia zywnieniowego, wyrob6w medycznych, kt6rych obj6cie refundacja spowoduje uwolnienie 6rodk6w publicznych w wielko6ci odpowiadajacej co najmniej wzrostowi koszt6w wynikajacemu z analizy wplywu na budzet.

Niniejsza analiza wplywu na budzet wykazala, ze [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wplywu na budzet podmiotu zobowiazanego do finansowania 6wiadcze6 z 6rodk6w publicznych wykazala [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), rozszerzenia finansowania seماغلۇتۇد پوداۋانغۇ پودسكۆرنى (Ozempic®) do chorych z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Projektowane rozszerzenie dostępu do seماغلۇتۇد پوداۋانغۇ پودسكۆرنى (Ozempic®) względem już refundowanego seماغلۇتۇد پوداۋانغۇ پودسكۆرنى (Ozempic®) polega na:

- obniżeniu poziomu BMI od którego jest możliwe włączenie terapii seماغلۇتۇد پوداۋانغۇ پودسكۆرنى (od 30 kg/m²);
- umożliwieniu łączenia terapii seماغلۇتۇد پوداۋانغۇ پودسكۆرنى w postaci doustnej z insuliną bazową.

Jednocześnie zachowując warunek bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz poziomu HbA1c \geq 8%

Projektowane wskazanie refundacyjne seماغلۇتۇد پوداۋانغۇ پودسكۆرنى częściowo pokrywa populację już leczoną seماغلۇتۇد پوداۋانغۇ پودسكۆرنى w postaci podskórnej (chorzy z HbA1c \geq 8% i BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), stąd w analizie pominięto tą populację jako populację już zabezpieczaną lekowo.

Proponowane pozycjonowanie seماغلۇتۇد پوداۋانغۇ پودسكۆرنى (Ozempic®) dało podstawy do wyodrębnienia 2 nowych subpopulacji chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym :

- subpopulacja 1: \geq 2 OADs, z HbA1c \geq 8% i z BMI między 30 a 35 kg/m²;
- subpopulacja 2: INS + \geq 1 OAD, z HbA1c \geq 8% i z BMI \geq 30 kg/m².

Schematyczne ujęcie 2 subpopulacji oraz odsetki chorych leczonych poszczególnymi opcjami terapeutycznymi konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej.

Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2 kwalifikujących się do leczenia seماغلۇتۇد پوداۋانغۇ پودسكۆرنى w postaci podskórnej w Polsce. Rapowane części stosowania poszczególnych grup leków, opublikowane w raporcie NFZ, stanowią wiarygodny punkt wyjścia do dalszych oszacowań, ale zawężania populacji zdefiniowane wskazaniem refundacyjnym powodują, że konieczne jest przyjęcie założeń, zarówno dotyczących charakterki chorych (odsetek chorych z określonym BMI, HbA1c, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), jak również przyjęcie założeń co do wysycenia rynku i skłonności do zakupu leku (dane Whioskodawcy).

Ograniczeniem powyższych danych jest traktowanie parametrów jako zmiennych niezależnych. Nie mniej, powyższe podejście jest powszechnie stosowane w tego typu analizach i było pozytywnie weryfikowane przez analityków AOTMiT.

Podejście analityczne jest oparte na ocenianych przez AOTMiT analizach wpływu na budżet dla leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, a zidentyfikowaną niepewność oszacowań zaadresowano w analizie scenariuszy i analizach wrażliwości.

Podejście analityczne oraz przyjęte dane (w tym odsetki chorych leczonych lekami z grupy iSGLT-2 w subpopulacji 1) przyjęto zgodnie z konsensusem ekspertów klinicznymi. Przyjęte podejście uznano za najbardziej wiarygodne ze względu na ograniczenia danych sprzedażowych, np. dla iSGLT-2 - krótki okres refundacji i spodziewane dynamiczne zmiany struktury rynku w najbliższych miesiącach.

W ramach scenariusza aktualnego w subpopulacji 1 chorzy mogą stosować lek z grupy inhibitorów SGLT-2 lub leki z innych grup (w tym również leki nierefundowane w analizowanym wskazaniu), tj. iDPP-4, aGLP-1, akarboza, insulina NPH. Niektórzy chorzy mogą kontynuować dotychczasowe suboptymalne leczenie. W analizie przyjęto bardzo konserwatywne (bezpieczne dla płatnika) założenie, że terapie inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego i zostały one pominięte w analizie. Stąd, pomimo przejmowania rynku (np. z insuliny NPH) nie będą generowane oszczędności dla płatnika. Takie upraszczające podejście analityczne przeszacowuje wyniki analizy wpływu na budżet.

Ze względu na zbliżoną częstość istotnych działań niepożądanych, w tym epizodów hipoglikemii, przyjęto, że koszty leczenia działań niepożądanych nie są czynnikiem w istotny sposób różnicującym oba zdefiniowane scenariusze. Przy czym ich pominięcie stanowi konserwatywne założenie analizy. Pomimo uznania kosztów stosowania metforminy oraz pochodnych sulfonilomocznika w subpopulacji 1 jako nieróżnicujących, zostały one przedstawione w analizie.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. Dodatkowo założono stopniowe włączanie chorych do leczenia semaglutylem w postaci podskórnym co odpowiada naturalnemu procesowi propagacji technologii i daje wyniki bliższe obciążeniom obserwowanym w praktyce.

Wszystkie oszacowane wartości należy rozpatrywać w kontekście istotnego poszerzenia populacji docelowej i dostosowanie leczenia semaglutylem do wytycznych klinicznych.

8 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Nie zidentyfikowano dziedzin życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z rozszerzeniem finansowania leczenia semaglutydem w postaci podskórnej (Ozempic®) cukrzycy typu 2.

Jak każde leczenie, również terapia semaglutydem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla chorego o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Wnioskowane dołączenie leku do już istniejącej grupy limitowej powoduje, że nie są konieczne żadne dodatkowe zmiany regulacyjne.

Poprzez wprowadzenie finansowania leczenia semaglutydem w postaci podskórnej cukrzycy typu 2 spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej i możliwości wyboru terapii. Szczególnie w kontekście zmniejszenia bariery BMI oraz możliwości dołączania terapii semaglutydem do insulinoterapii.

Stosowanie semaglutylu i finansowanie go w ramach wykazu leków refundowanych nie jest związane z żadną istotną zmianą organizacji służby zdrowia.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem semaglutylu w postaci podskórnej, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

9 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, rozszerzenia finansowania semaglutyny podawanego podskórnie (Ozempic®) do chorych z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wyniki z perspektywy płatnika

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki z perspektywy połączonej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki z perspektywy chorego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Projektowane rozszerzenie dostępu do finansowania semaglutynu w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemiczne lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemicznym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, związane jest z [REDACTED]

Semaglutyn w postaci podskórnej jest dostępny w dwóch podtrzymujących dawkach 0,5 mg i 1,0 mg, co daje możliwość dostosowania dawki leku w zależności do potrzeb chorego. Jest to cecha wyróżniająca semaglutyn na tle leków z grupy SGLT-2, gdzie finansowane jest tylko po jednej dawce każdego leku. [REDACTED]

Rozszerzenie finansowania leczenia semaglutynem w postaci podskórnej [REDACTED]

Rozszerzenie finansowania umożliwi częściowe zniesienie dotychczasowych barier w dostępie do semaglutynu w postaci podskórnej. Utrzymany poziom HbA1c, od którego leczenie semaglutynem może być finansowane ze środków publicznych, odpowiada poziomowi przyjętemu we wskazaniach refundacyjnych dla nowych grup leków (tj. inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1), co z jednej strony pozwala zabezpieczyć wydatki płatnika a z drugiej umożliwia leczenie semaglutynem chorych z największym problemem wyrównania glikemii.

10 Aneks

10.1 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 53. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/Dokument	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmujące j wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	2.1.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	2.1.2	
	w które j wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	2.1.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w które j wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	2.1.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	2.6.5	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	2.1.4	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	2.1.4	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o które j mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/Dokument	Komentarz
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	3.1.2; 3.1.3	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2.2	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?		dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	2.4	
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	2.1	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	2.1	
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2.2	
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje	-	
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności, umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak

Nr	Analiza wplywu na budzet	Rozdzialdokument	Komentarz
	wskazanie innych zrodel informacji zawartych w analizach, w szczegolnosci akt6w prawnych oraz danych osobowych autor6w niepublikowanych bada6n, analiz, ekspertyz i opinii?	Pi6miennictwo	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w mln) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2022.....	16
Ryc. 2. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.). Raport NFZ - wykres 4.9 strona 37.	17
Ryc. 3. Odsetki chorych z cukrzycą typu 2 i z określonym poziomem HbA1c - Witek 2012.	20
Ryc. 4. Odsetki chorych z cukrzycą typu 2 i z określonym poziomem BMI - Witek 2012.	21
Ryc. 5. Aktualny schemat leczenia i spodziewane miejsce semaglutynu w ramach wnioskowanego wskazania (scenariusz istniejący - kolor niebieski; scenariusz nowy - kolor zielony) - chorzy z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.	36
Ryc. 6. Dawki insuliny w badaniu SUSTAIN 5: obserwowany stosunek do wartości wyjściowej według tygodnia dla pacjentów z HbA1c (A) $\leq 8,0\%$ lub (B) $> 8\%$ w momencie randomizacji.	39
.....	56
.....	56
.....	59
.....	59
.....	62
.....	62
.....	66
.....	66
.....	69
.....	69
.....	72
.....	72

Spis tabel

Tab. 1. Porównanie projektowanego wskazania refundacyjnych dla leku Ozempic® oraz dotychczasowego wskazania dla leku Ozempic®	11
Tab. 2. Kontekst analizy - analizowane subpopulacje chorych.....	12
Tab. 3. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.	13
Tab. 4. Przewidywana liczba wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach.....	18
Tab. 5. Przewidywana liczba wszystkich pacjentów leczonych ≥ 2 OAD lub $INS + \geq 1$ OAD.	18
Tab. 6. Powikłania cukrzycy - Witek 2012.	21
Tab. 7. Częstość powikłań cukrzycy przyjęte w analizie.....	22
Tab. 8. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - analiza podstawowa.....	23
Tab. 9. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - scenariusz minimalny.	24
Tab. 10. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - scenariusz maksymalny.	25
Tab. 11. Przewidywana liczba pacjentów w ramach obu subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - podsumowanie.....	25
Tab. 12. Zestawienie parametrów analizy dla leku Ozempic®, rozpowszechnienie technologii i skłonność do współpłacenia.....	27
Tab. 13. Prognozowana docelowa liczba chorych rozpoczynających i kontynuujących leczenie semaglutydem podawanym podskórnie.	28
Tab. 14. Prognozowana docelowa liczba pacjentolat leczonych semaglutydem podawanym podskórnie w I i II roku finansowania.	30
Tab. 15. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla semaglutylu.	31
[REDAKTOWANA]	32
Tab. 17. Scenariusz istniejący - zestawienie terapii, które mogą być przejmowane przez semaglutyd w postaci podskómej.	34
Tab. 18. Parametry uwzględnione w analizie wpływu na budżet.	37
Tab. 19. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie wpływu na budżet.	40
[REDAKTOWANA] ...	41
[REDAKTOWANA]	41
Tab. 22. Refundowane preparaty leków z grupy inhibitorów SGLT-2.	42
Tab. 23. Koszty związane ze stosowaniem leków z grupy inhibitorów SGLT-2.	42
Tab. 24. Koszt jednostkowy insuliny ważony udziałem w rynku stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia (redukcja dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutydem).	44

Tab. 25. Koszty związane ze stosowaniem metforminy i pochodnej sulfonylomocznika.	44
Tab. 26. Koszty związane ze zużyciem igieł - koszty jednostkowe.	45
Tab. 27. Koszty związane ze zużyciem igieł - koszty miesięczne (30 dni).	45
Tab. 28. Częstość stosowania pasków i nakłuwaczy do monitorowania poziomu glukozy we krwi u chorych leczonych semaglutydem lub innym lekiem w ramach subpopulacji 1 (wg PTD 2020; zużycie miesięczne, 30 dni).	45
Tab. 29. Liczba zużywanych pasków i nakłuwaczy do monitorowania poziomu glukozy we krwi u chorych leczonych insuliną w ramach subpopulacji 2 wg PTD 2020 (zużycie miesięczne, 30 dni).	46
Tab. 30. Koszty związane ze zużyciem pasków i nakłuwaczy - koszty jednostkowe.	46
Tab. 31. Koszty związane z monitorowaniem cukrzycy - zużyciem pasków i nakłuwaczy - koszty miesięczne (30 dni) w zależności od analizowanej subpopulacji.	47
Tab. 32. Podsumowanie parametrów - zużycie zasobów.	48
Tab. 33. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy NFZ.	48
Tab. 34. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy chorego.	49
Tab. 35. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy wspólnej (NFZ+chory).	49
Tab. 36. Oszacowania na rok 2020.	50
Tab. 37. Warianty analizy wrażliwości.	52
.....	54
.....	55
.....	57
.....	58
.....	60
.....	61
.....	63
.....	64
.....	65
.....	67
.....	68
.....	70

[REDACTED]	71
[REDACTED]	73
[REDACTED]	74

Tab. 53. Zgodnoř opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	82
---	----

Bibliografia

¹ NFZ. "NFZ o zdrowiu. Cukrzyca", listopad 2019.

² Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sie radzki J, Ma łecki M. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce - program pilotażowy. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1): 3-11.

³ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2020). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. 2020, tom 6, nr 1.

⁴ Forxiga, dapagliflozinum, Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 36/2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5925-36-2019-zlc>

⁵ Forxiga, dapagliflozinum, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 36/2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5925-36-2019-zlc>

⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.

⁷ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

⁸ Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, Araki E, Chu PL, Wijayasinghe N, Norwood P. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jun 1;103(6):2291-2301. doi: 10.1210/je.2018-00070. PMID: 29688502; PMCID: PMC5991220.

⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 6/2020/III NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2019 r.

¹⁰ Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2262-2271. 985-P: Oral Semaglutide as Add-On to Insulin in T2D: PIONEER 8, https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/Supplement_1/985-P

¹¹ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2020). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. 2020, tom 6, nr 1.