

Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2021

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	14
2.1 Populacja	14
2.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
2.1.2 Populacja docelowa	17
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	33
2.5 Scenariusze	33
2.6 Parametry	36
2.6.1 Dawkowanie	39
2.6.2 Koszty substancji czynnej	41
2.6.3 Koszty podania (igły do insuliny)	44
2.6.4 Koszty pasków i nakłuwaczy (monitorowanie)	45
2.6.5 Dyskontowanie	47
2.6.6 Podsumowanie parametrów	47
2.7 Oszacowania na 2021 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	58
3.1.3 Wariant maksymalny	62
3.1.4 Analiza wrażliwości dla wariantu podstawowego	66
4 Wyniki z perspektywy wspólnej	68
4.1.1 Wariant podstawowy	68
4.1.2 Wariant minimalny	72
4.1.3 Wariant maksymalny	76

4.1.4	Analiza wrażliwości dla wariantu podstawowego	80
5	Wyniki z perspektywy chorego	82
6	Analiza racjonalizacyjna	84
7	Ograniczenia i dyskusja	85
8	Aspekty etyczne , społeczne , prawne , wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	88
9	Podsumowanie i wnioski	89
10	Aneks	93
10.1	Skład grupy doradczej	93
10.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	93
	Spis rysunków	96
	Spis tabel	97
	Bibliografia	100

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>)
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 sulfonilomocznika
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), wprowadzenia finansowania stosowania semaglutylu podawanego doustnie (Rybelsus®) w leczeniu 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.

Rybelsus® jest lekiem z grupy analogów GLP-1. Jest postacią doustną leku semaglutyd i został zarejestrowany przez EMA w kwietniu 2020 r. w szerokim wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2 – zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Wskazanie to jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Ozempic®, tj. dla semaglutylu w postaci podskórnej. Semaglutyd w postaci podskórnej jest objęty częściową refundacją w ramach listy leków refundowanych.

Projektowane wskazanie dla semaglutylu w postaci doustnej jest szersze niż wskazanie dla refundowanego semaglutylu w postaci podskórnej i obejmuje populację:

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

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja dla leku Rybelsus® jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)¹ dla semaglutylu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym po nieskuteczności terapii dwoma lekami hipoglikemizującymi, tj. pacjentom otyłym z niedostateczną kontrolą glikemii oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Proponowane ograniczenie populacji może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

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 osobno przedstawiono wydatki ponoszone przez pacjenta. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji (przyjęto upraszczająco lata 2022-2023).

Docelową liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia semaglutylem w postaci doustnej 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:

- HbA1c,
- 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 semaglutylem w postaci doustnej ustalono zakładając poziom skłonności do dopłaty do leku przez chorych [REDAKTOWANE] oraz stopniowe upowszechnianie terapii semaglutylem w kolejnych latach [REDAKTOWANE]

W analizie schematycznie wyodrębniono subpopulacje, które wpisują się w zdefiniowane wskazanie refundacyjne (opisane poziomem HbA1c 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 dorosłych 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:
 - o stosowanie leku z grupy inhibitora SGLT2 ([REDAKTOWANE]) lub stosowanie leków z innych grup (w tym leków nierefundowanych w analizowanym wskazaniu), tj. iDPP-4, aGLP-1, akarbozy, insuliny NPH, albo kontynuacja dotychczasowego suboptymalnego leczenia, u chorych z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m² – **subpopulacja 1**;
 - o przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że leki inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego;
 - o w analizie upraszczająco pominięto populację chorych z HbA1c $\geq 8\%$ i BMI ≥ 35 kg/m², przyjmując, że w tej grupie chorych jest refundowany semaglutyd w postaci podskórnej (Ozempic®) i będzie on mógł być zastąpiony przez semaglutyd w postaci doustnej (Rybelsus®) [REDAKTOWANE]
- 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 zdefiniowany jako:
 - o intensyfikacja leczenia insuliną (dowolny rodzaj insuliny), co odpowiada redukcji dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutylem, u chorych z HbA1c $\geq 8\%$ 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 doustnej, przyjętych w scenariuszu istniejącym przedstawiono poniżej.

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 w postaci podskórnej)

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 iSGLT-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 doustnej w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym.

Założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia semaglutylem 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 pochodnych sulfonilomocznika) odpowiadające zdefiniowanym dawkom dobowym (DDD) 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 semaglutyl (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.



Zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi wnioskowana jest kwalifikacja semaglutylu do istniejącej grupy limitowej 252.0 („Leki przeciw cukrzycowe - agonści GLP-1”).

Koszty związane z nabyciem insuliny oraz pasków diagnostycznych oszacowano w oparciu o obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r. Koszty igieł (do podawania insuliny) oraz nakłuwaczy (wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi) przyjęto na podstawie danych z apteki

internetowej <http://diabetyk24.pl/>, jako średniej z kosztów poszczególnych preparatów. Igły oraz nakuwacze nie są refundowane (koszty ponoszone są wyłącznie przez chorego).

Wyniki

W ramach dwóch 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:

Kryteria				Liczebność populacji	
Subpopulacja	Dotychczasowe leczenie	HbA1c	BMI	I rok	II rok
1	≥ 2 OADs	≥ 8%	30 - 35 kg/m ²	■	■
2	INS + ≥ 1 OAD	≥ 8%	≥ 35 kg/m ²	■	■
Łączna liczba chorych leczonych				■	■
Łączna liczba pacjentolat				■	■

■

■
 ■
 ■
 ■

■
 ■
 ■
 ■

■
 ■
 ■

■
 ■
 ■
 ■

■
 ■
 ■
 ■

■
 ■
 ■
 ■

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Wnioski

Wprowadzenie finansowania semaglutylu w postaci doustnej 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 HbA_{1c} ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [REDACTED]

Rozszerzenie dotychczasowego dostępu do leczenia semaglutylem, jest jednocześnie związane z dostępem do doustnej drogi podania leku, która może stanowić alternatywę dla wielu chorych.

Semaglutyd w postaci doustnej jest dostępny w dwóch podtrzymujących dawkach 7 mg i 14 mg, co daje możliwość dostosowania dawki leku w zależności do potrzeb chorego. Jest to cecha wyróżniająca semaglutylu na tle leków z grupy SGLT-2, gdzie finansowane jest tylko po jednej dawce każdego leku.

Zawężenie populacji w stosunku do wskazania rejestracyjnego, w tym do chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stanowi kontynuację kierunku wyznaczonego przez wytyczne kliniczne i realizowanego w ramach polityki lekowej (leki z grupy analogów GLP-1 i inhibitory SGLT-2 mają podobne ograniczenia refundacyjne). Poziom HbA_{1c}, od którego leczenie semaglutylem w postaci doustnej 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 semaglutylem 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), wprowadzenia finansowania stosowania semaglutylidu podawanego doustnie (Rybelsus®) w leczeniu 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.

Wnioskowanie wskazanie jest szersze niż wskazanie dla semaglutylidu w postaci podskórnej i obejmuje chorych z niższym poziomem BMI koniecznym do kwalifikacji do leczenia oraz daje możliwość dołączenia terapii semaglutylidem w postaci doustnej do INS w połączeniu z lekiem doustnym.

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.

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

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

- **subpopulacja 1:** z HbA1c \geq 8% i z BMI między 30 a 35 kg/m²;
 - aktualnie stosowanie leku z grupy inhibitora SGLT2 [REDACTED] lub stosowanie leków z innych grup, w tym leków nierefundowanych w analizowanym wskazaniu, tj. iDPP-4, aGLP-1, akarbazy, insuliny NPH, albo kontynuacja dotychczasowego suboptimalnego leczenia [REDACTED]

W analizie upraszczająco pominięto populację chorych z HbA1c \geq 8% i BMI \geq 35 kg/m² przyjmując, że w tej grupie chorych jest refundowany semaglutyd w postaci podskórnej (Ozempic®) i będzie mógł być zastąpiony przez semaglutyd w postaci doustnej (Rybelsus®) [REDACTED]

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

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

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

Tab. 1. 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 semaglutynu)
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 $\geq 8\%$
BMI 30-35 kg/m ²	intensyfikacja insulinoterapii** (subpopulacja 2)
BMI ≥ 35 kg/m ²	

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

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

W tabeli 2 przedstawiono kontekst wg schematu PICO.

Tab. 2. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.

Kryterium	C ha rakte rystyka
Populacja	Dorośli 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 $\geq 8\%$, 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.
Interwencja	Semaglutyd w postaci doustnej (Rybelsus®, [REDAKTOWANE]) <ul style="list-style-type: none"> • dawka 3 mg, 30 tabl. (dawka początkowa); • dawka 7 mg, 30 tabl. • dawka 14 mg, 30 tabl.

Kryterium	Charakterystyka
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; • wspólna (płatnika publicznego i chorego); • chorego.
Horyzont 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 semaglutynu w postaci doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2 w 2 wyodrębnionych subpopulacjach: <ul style="list-style-type: none"> • subpopulacja 1: ≥ 20AD, HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m² • subpopulacja 2: INS+≥ 1OAD, HbA1c $\geq 8\%$, 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 semaglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2; • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych; • aspekty etyczne i społeczne.

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 prognozami, 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 Leczniczego¹ semaglutyd w postaci doustnej jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

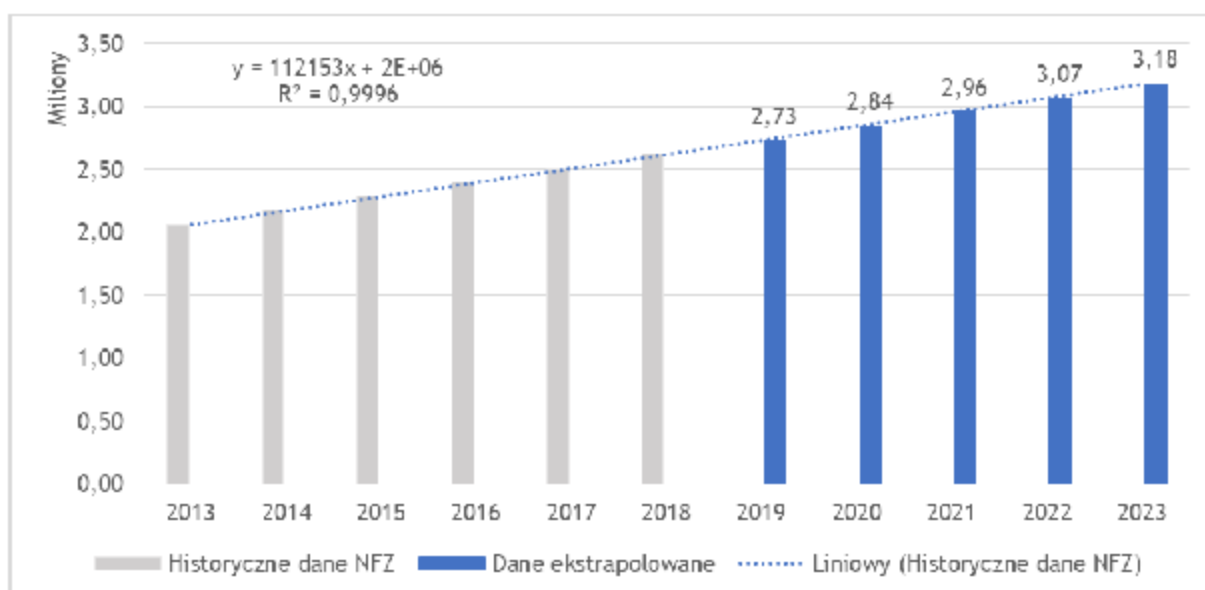
- w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane, ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania,

- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Przewidywaną liczebność populacji chorych, u których semaglutyd w postaci doustnej 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"² 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 2022 i 2023 r. (I i II roku analiz) oszacowano odpowiednio na 3,07 mln i 3,18 mln pacjentów (dane ekstrapolowane wg trendu liniowego) - dane łącznie dla cukrzycy typu 1 i 2.

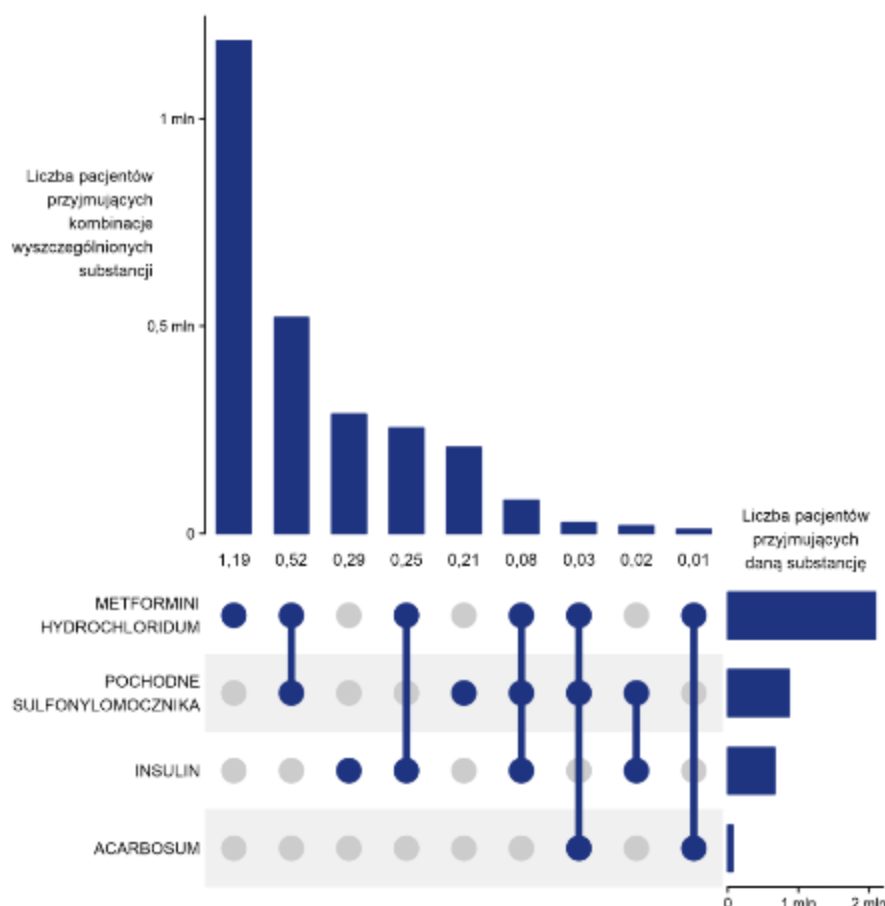
Ryc. 1. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w mln) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2023.



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 wykupionych 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 wyłącznie dietę i wysiłek fizyczny (dane Witek 2012, patrz niżej).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r.⁵, 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 (potencjalną) populację chorych, u których semaglutyd może być zastosowany, określono na podstawie badania Witek 2012³ - badanie wykorzystywane i pozytywnie zweryfikowane we wcześniejszych procesach refundacyjnych.

Badanie Witek 2012³ 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 2012³ 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 1,33 mln chorych w 2022 roku i 1,38 mln chorych w 2023 roku.

Tab. 3. Przewidywana liczba wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach.

	2022	2023	Źródło
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	3 068 400	3 180 550	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 ³
Odsetek chorych z HbA1c > 7%	47,9%		Witek 2012 ³
Liczba chorych	1 329 391	1 377 980	Oszacowanie

2.1.2 Populacja docelowa

Przewidywaną liczebność populacji docelowej chorych, u których semaglutyd w postaci doustnej 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 2022 i 2023 r. Przyjęto średnioroczny wzrost liczby chorych na poziomie 5%.

Tab. 4. Przewidywana liczba wszystkich pacjentów leczonych $\geq 2\text{OAD}$ lub $\text{INS} + \geq 1\text{OAD}$.

*	Liczba pacjentów (w tys.) stosujących farmakoterapię*	Wzrost rok do roku	$\geq 2\text{OAD}$	$\text{INS} + \geq 1\text{OAD}$
2013	2 061	105,4%	średnioroczny 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
2023			713 563	445 977

* dane NFZ

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią chorzy, którzy mogą odnieść największej korzyści z zastosowania analizowanej technologii medycznej, a więc dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący 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 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 semaglutylidu podawanego doustnie pozwala zdefiniować 2 subpopulacje chorych, którzy mogą skorzystać z leczenia i dla których lek Rybelsus[®] jest opcją terapeutyczną:

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

Wnioskowane wskazanie dla semaglutylidu podawanego doustnie częściowo pokrywa się z dotychczasowym wskazaniem refundacyjnym dla tego leku podawanego podskórnym. Stąd populacjami różnicującymi oba wskazania są wyłączenie dwie analizowane subpopulacje. Poza nimi, chorzy utrzymują leczenie w ramach dotychczasowej praktyki klinicznej, a różnica pomiędzy prognozami wynosi 0 PLN. Dlatego w analizie pominięto te nakładające się populacje chorych.

Podobną strategię analityczną przyjęto w analizie wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna i została ona pozytywnie zweryfikowana przez analityków AOTMiT.⁴

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 [REDAKT] 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.

[REDAKT]

Tab. 5. Odsetki chorych leczonych insuliną bazową przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

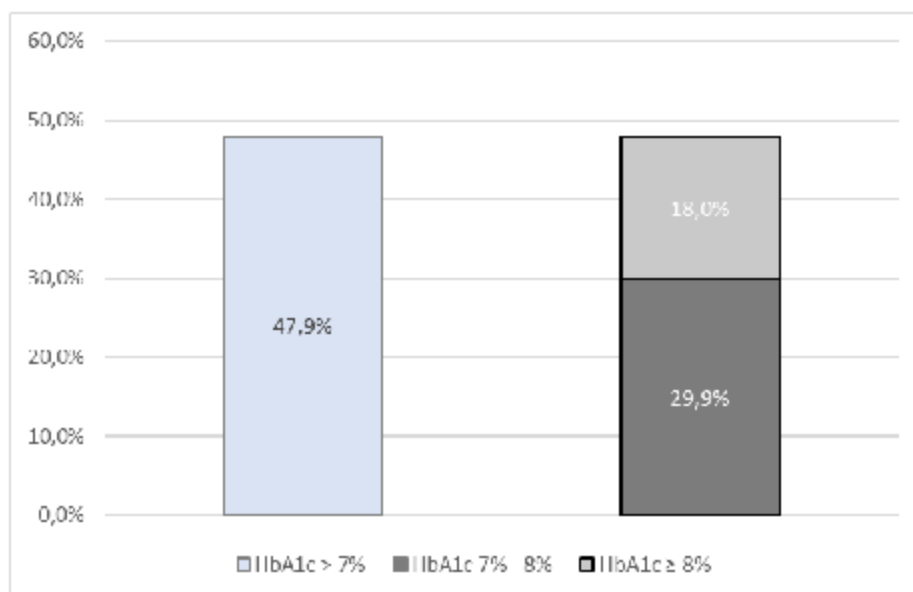
Scenariusz	Wartość	Źródło
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]

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

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r.⁵ 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 (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi. W ramach propozycji wskazania refundacyjnego dla leku Rybelsus® wnioskowane jest utrzymanie dotychczasowej wysokiej bariery HbA1c umożliwiającej rozpoczęcie leczenia semaglutydem, tym samym umożliwiając dostęp do skutecznej terapii grupie pacjentów, którzy wymagają szczególnej opieki.

Utrzymany poziom HbA1c, od którego leczenie semaglutydem może być finansowane ze środków publicznych, odpowiada poziomowi przyjętemu we wskazaniach refundacyjnych dla nowych grup leków (tj. inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1).

Odsetek chorych spełniających kryteria HbA1c \geq 8% przyjęto na podstawie danych z badania Witek 2012³. 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 2012³).

Ryc. 3. Odsetki chorych z określonym poziomem HbA1c - Witek 2012³.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla wariantów analizy przy założeniu innych rozkładów i innych źródeł danych (patrz poniższa tabela). Dane przyjęto na podstawie analizy wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna z 2019 r.⁸

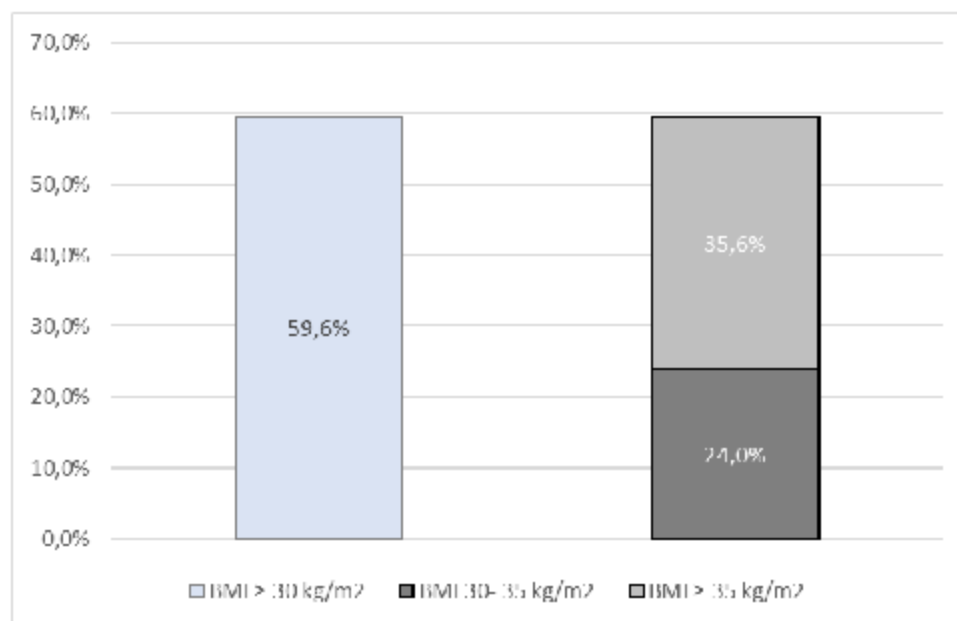
Tab. 6. Odsetki pacjentów z HbA1c ≥ 8% przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Scenariusz	Wartość	Źródło
BC	29,9%	Witek 2012 ³ - rozkład normalny
Scenariusz I	27,3%	Witek 2012 ³ - rozkład log-normalny
Scenariusz II	34,6%	Sieradzki 2008 ⁶ - rozkład log-normalny

Chorzy z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²)

Odsetek chorych spełniających kryteria BMI ≥ 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 2012³):

- dla BMI ≥ 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 określonym poziomem BMI - Witek 2012³.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Podobnie jak w przypadku analizy HTA dla już refundowanego semaglutylu w postaci podskónej przyjęto upraszczające założenia i wykorzystano dane z badania Witek 2012³.

Dane te zostały wykorzystane i pozytywnie zweryfikowane przez analityków AOTMiT m.in. w analizie dla leku Ozempic® (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-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 2012³ - Tab. 7.

Tab. 7. Powikłania cukrzycy - Witek 2012³.

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.

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/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc>).[^]

W scenariuszu maksymalnym powiększono scenariusz podstawowy o różnicę między scenariuszem podstawowym a minimalnym (63,5% - 52,3% = 11,2%) - 74,7%.

Podobną strategię analityczną przyjęto w analizie wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna i została ona pozytywnie zweryfikowana przez analityków AOTMiT.[®]

Tab. 8. Częstość powikłań cukrzycy przyjęte w analizie.

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

Po dsumowanie

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

W Tab. 12 zestawiono liczebność chorych w ramach poszczególnych scenariuszy.

[^] 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. 9. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - analiza podstawowa.

Parametr	Subpopulacja 1, $\geq 20AD$		Subpopulacja 2, $INS + \geq 10AD$		Źródło
	(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)		(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30 kg/m ²)		
	2022	2023	2022	2023	
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	679 804	713 563	424 877	445 977	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 ³
Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ²	na	na	59,6%	59,6%	Witek 2012 ³
Odsetek chorych z BMI ≥ 35 kg/m ²	na	na	na	na	Witek 2012 ³
Odsetek chorych między 30 kg/m ² a 35 kg/m ²	35,6%	35,6%	na	na	Witek 2012 ³
Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ANALIZA PODSTAWOWA)	63,5%	63,5%	63,5%	63,5%	Witek 2012 ³ , Konsensus ekspertów
Liczebność populacji docelowej	45 879	48 157	■	■	

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

Parametr	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs (HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)		Subpopulacja 2, INS + ≥ 1 OAD (HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m ²)		Źródło
	2022	2023	2022	2023	
	Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	679 804	713 563	424 877	
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 ³
Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ²	na	na	59,6%	59,6%	Witek 2012 ³
Odsetek chorych z BMI ≥ 35 kg/m ²	na	na	na	na	Witek 2012 ³
Odsetek chorych między 30 kg/m ² a 35 kg/m ²	35,6%	35,6%	na	na	Witek 2012 ³
Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (SC. MINIMALNY)	52,3%	52,3%	52,3%	52,3%	Witek 2012 ³ , Konsensus ekspertów
Liczebność populacji docelowej	37 751	39 625	■	■	

Tab. 11. 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)		
	2022	2023	2022	2023	
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	679 804	713 563	424 877	445 977	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 ³
Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ²	na	na	59,6%	59,6%	Witek 2012 ³
Odsetek chorych z BMI ≥ 35 kg/m ²	na	na	na	na	Witek 2012 ³
Odsetek chorych między 30 kg/m ² a 35 kg/m ²	35,6%	35,6%	na	na	Witek 2012 ³
Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (SC. MAKSYMALNY)	74,7%	74,8%	74,7%	74,8%	Witek 2012 ³ , Konsensus ekspertów
Liczebność populacji docelowej	54 007	56 689	■	■	

Tab. 12. Przewidywana liczba pacjentów w ramach obu subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - podsumowanie.

	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2		Łącznie	
	2022	2023	2022	2023	2022	2023
Analiza podstawowa	45 879	48 157	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	37 751	39 625	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	54 007	56 689	■	■	■	■

- **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.

2.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[REDAKTOWANA]

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:

[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]

- zróżnicowane rozpowszechnienie technologii w ciągu 2 lat;

Skłonność do współpłacenia

[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]

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 [REDAKTOWANA] 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 współpłacenia na poziomie 84%⁷. Przy czym kwota dopłaty do leku dapagliflozyna (leku u z innej grupy terapeutycznej) zgodnie z informacjami zawartymi w analizie wpływu na budżet dostępnymi na stronie AOTMiT⁸ [REDAKTOWANA]. Stąd należy podkreślić, że przyjęta dla semaglutylu wartość ma charakter maksymalny i bardzo konserwatywny z perspektywy płatnika.

Rozpowszechnienie technologii

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

Zestawienie wykorzystanych parametrów przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Zestawienie parametrów analizy dla leku Rybelsus®: rozpowszechnienie technologii i skłonność do współłacenia.

	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2	
	2022	2023	2022	2023
Skłonność do współłacenia	■	■	■	■
Rozpowszechnienie technologii	■	■	■	■
Odsetek chorych realnie leczonych semaglutydem w postaci doustnej*	■	■	■	■

*parametr zagregowany (rozpowszechnienia x skłonność)

- **subpopulacja 1:** ≥ 2 OAD, 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.

■
■
■
■

Tab. 14. Odsetki chorych skłonnych do współłacenia oraz rozpowszechnienie technologii w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Scenariusz	Wartość	I ROK	II ROK	Źródło
■	■	■	■	■
	■	■	■	
■	■	■	■	■
	■	■	■	
■	■	■	■	■
	■	■	■	

■
■

Oszacowana liczebność chorych, dotyczy chorych, którzy otrzymają co najmniej jedno opakowanie semaglutylu w postaci doustnej (patrz Tab. 15),

Tab. 15. Prognozowana docelowa liczba chorych rozpoczynających i kontynuujących leczenie semaglutylem.

Wariant	Leczenie	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2		Łącznie	
		2022	2023	2022	2023	2022	2023
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:** ≥ 2 OAD, 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.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W modelu założono proporcjonalne rozpoczynanie leczenia semaglutylem w postaci doustnej (stopniowe, tj. w każdym miesiącu ta sama liczba chorych rozpocznie leczenie, zaczynając od stycznia 2022 r.).

Oszacowana liczebność chorych, dotyczy chorych, którzy otrzymają co najmniej jedno opakowanie semaglutylu w postaci doustnej (Tab. 15), i nie pokrywa się z liczebnościami pacjento-lat, które są wykorzystane do obliczeń w analizie wpływu na budżet.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zestawienie prognozowanej docelowej liczby pacjentolat w zależności wariantu analizy w I i II roku finansowania przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Prognozowana docelowa liczba pacjentolat leczonych semaglutylem podawanym doustnie w I i II roku finansowania.

Wariant	Leczenie	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2		Łącznie	
		2022	2023	2022	2023	2022	2023
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:** ≥ 2 OAD, 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.

2.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 17. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla semaglutylu.

Populacja	2022	2023	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	1,33 mln	1,37 mln	2.1.1
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■		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 wprowadzenie finansowania preparatu Rybelsus® (semaglutyd podawany doustnie) 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 definiowaną 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 włączenie semaglutylidu podawanego doustnie (Rybelsus®) do istniejącej grupy limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 Wytycznymi 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 pacjentów⁹, 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.¹⁰

Zgodnie z powyższym, ze względu na to, że część kosztów zakupu semaglutylidu podawanego doustnie 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 horyzoncie 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.¹⁰

Założony horyzont czasowy jest zgodny z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.⁹

Analizę przedstawiono zakładając, że I i II rok analizy odpowiada 2022 r. i 2023 r. Przyjęto, że finansowanie leku Rybelsus® w ramach listy leków refundowanych rozpocznie się od 1 stycznia 2022 roku.

Wyniki z perspektywy 1 chorego przedstawiono w horyzoncie 12 miesięcy leczenia (1 pacjentomk) - patrz rozdz. 5.

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:
 - 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 [REDACTED] 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 [REDAKTOWANE]

- 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 doustnej).

W analizie upraszczająco pominięto populację chorych leczonych co najmniej 2 lekami doustnymi z HbA1c $\geq 8\%$ i BMI ≥ 35 kg/m² przyjmując, że w tej grupie chorych jest refundowany semaglutyd w postaci podskórnej (Ozempic®) i będzie mógł być zastąpiony przez semaglutyd w postaci doustnej (Rybelsus®) [REDAKTOWANE]

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), 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.

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

Długodziałające analogi insuliny (tj. „druga linia leczenia”), mogą być stosowane w ramach intensyfikacji leczenia (wskazanie refundacyjne: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie), stąd nie zostały uwzględnione w analizach dla subpopulacji 1.

W analizie dla subpopulacji 2 założono stosowanie insuliny niezależnie od typu oraz stałej dawki metforminy, a w ramach intensyfikacji leczenia przyjęto stosowanie semaglutylidu przy

redukcji dawki insuliny (scenariusz nowy) albo utrzymanie dotychczasowego schematu dawkowania insuliny (scenariusz istniejący).

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

Tab. 19. Scenariusz istniejący - zestawienie terapii, które mogą być przejmowane przez semaglutyd w postaci doustnej.

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)
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 $\geq 8\%$
BMI 30-35 kg/m ²	intensyfikacja insulinoterapii** (subpopulacja 2)
BMI ≥ 35 kg/m ²	

* przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że leki inne niż iSGLT-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.

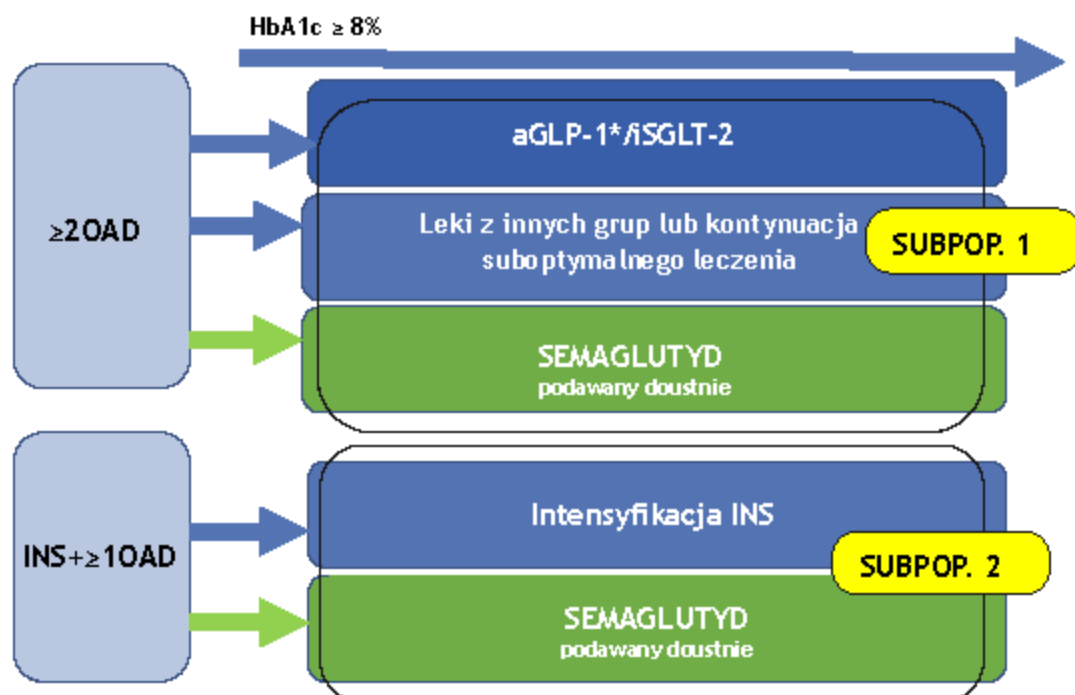
W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie finansowania semaglutylu w postaci doustnej (Rybelsus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 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.

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 semaglutynu w ramach wnioskowanego wskazania (scenariusz istniejący - kolor niebieski; scenariusz nowy - kolor zielony) - chorzy z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.



*aGLP-1 w grupie chorych z $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$; OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (bez insuliny); INS - insulina; aGLP-1 - analogi glukagonopodobnego peptydu-1; iSGLT-2 - Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2.

Kolorem zielonym oznaczono pozycjonowanie semaglutynu podawanego doustnie w ramach wnioskowanego wskazania; na schemacie pominięto warunek BMI.

2.6 Parametry

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych (semaglutynu, insuliny, metforminy, pochodnej sulfonilomocznika, leków z grupy inhibitorów SGLT-2), kosztów podania insuliny (igieł) oraz kosztów monitorowania stężenia glukozy we krwi (tj. pasków i lancetów).

W analizie przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że leki inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego 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 insulinią.

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

Tab. 20. 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 (podanie doustne)	nie	nie (podanie doustne)	tak
Paski do monitorowania	tak	tak	tak	tak
Lancety	tak	tak	tak	tak
Inne				
Zdarzenia niepożądane	nie	nie	nie	nie
Powikłania cukrzycy	nie	nie	nie	nie
Przerywanie leczenia	nie	nie	nie	nie

- **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.

2.6.1 Dawkowanie

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

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

W ramach terapii bazowych w:

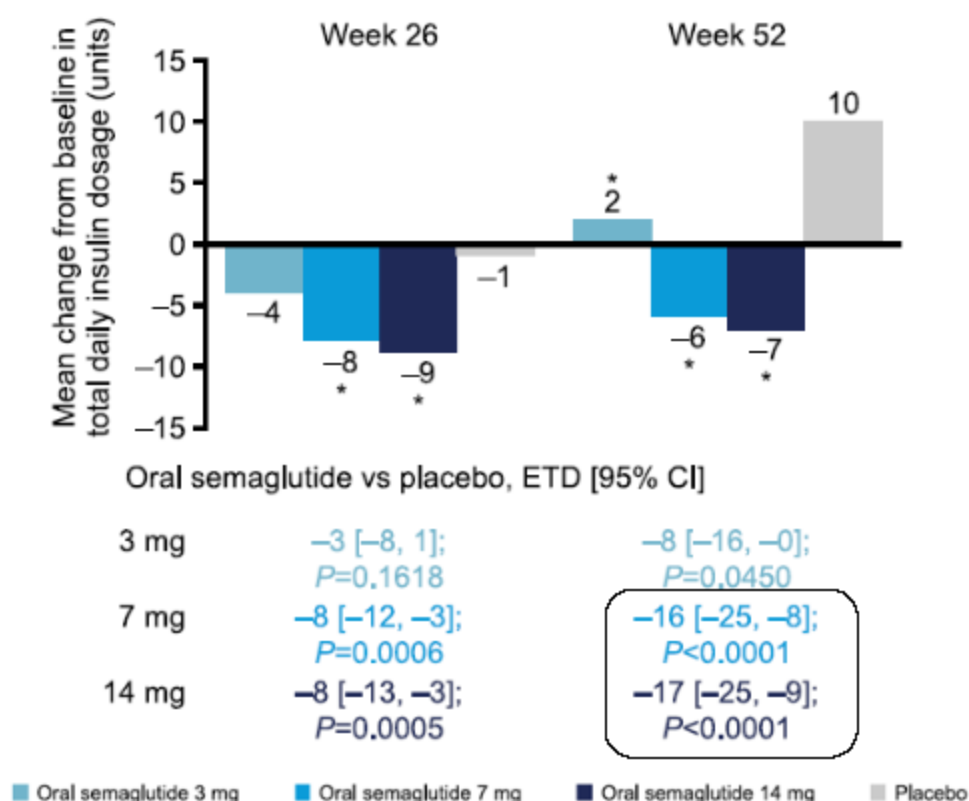
- subpopulacji 1 uwzględniono metforminę i pochodną sulfonylomocznika (glimepiryd - najczęściej stosowany w badaniach klinicznych lek z tej grupy) w dawkach zgodnych z DDD wg WHO, odpowiednio 2 000 mg i 4 mg.
- subpopulacji 2: uwzględniono insulinę niezależnie od typu w średniej dawce zgodnie z badaniem PIONEER 8[®].
 - Wyjściową liczbę IU insuliny przyjęto na średnim poziomie ze wszystkich analizowanych ramion z badania PIONEER 8, tj. 58 IU. Metforminę przyjęto w dawkach zgodnych z DDD wg WHO.

W ramach terapii stosowanych w intensyfikacji leczenia w:

- subpopulacji 1 uwzględniono:
 - semaglutyd w dawce (3 mg, 7 mg i 14 mg) albo
 - dawkę leku z grupy inhibitora SLGT-2 zgodnie z PDD;
- subpopulacja 2: zgodnie z wynikami badania PIONEER 8 przyjęto, że zmiana dawkowania insuliny w grupie z semaglutylem podawanym doustnie będzie polegała na redukcji średniej dawki insuliny o 16,5 IU względem grupy kontynuującej dotychczasowe leczenie (dane z 52 tyg. obserwacji: 16 IU w grupie SEM 7 mg i 17 IU w grupie leczonej SEM 14 mg; dane dla dawki 3 mg pominięto ze względu na jej inicjujący charakter) - patrz Ryc. 6.

Zestawienie dawek leków przyjęte w analizie przedstawiono w Tab. 20.

Ryc. 6. Średnia zmiana IU insuliny w trakcie badania PIONEER 8.



Tab. 21. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

Grupa	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2	
	SEM	iSGLT-2	SEM	INS
Terapia bazowa	MET+SU		INS+MET	
Dawka	MET - 2 000 mg SU - 4 mg		INS - 58 IU** MET - 2 000 mg	
Intensyfikacja leczenia				
Leki	SEM (3 mg, 7 mg, 14 mg)	SGLT-2 wg PDD	SEM (3 mg, 7 mg, 14 mg)	brak
Terapia bazowa	bez zmian	bez zmian	41,5 IU redukcja dawki INS O 16,5 IU**	bez zmian

* zgodnie z podejściem analitycznym dla leku dapagliflozyna⁷;

** zgodnie z wynikami badania PIONEER 8.

2.6.2 Koszty substancji czynnej

2.6.2.1 Koszt semaglutylu (Rybelsus®)

Wnioskowane ceny poszczególnych prezentacji semaglutylu w postaci doustnej oraz uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 2.2.

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

2.6.2.2 Koszt leków z grupy inhibitorów SGLT-2

Leki z grupy inhibitorów SGLT-2 są aktualnie stosowane w ramach subpopulacji 1 ($\geq 20AD$, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m²).

Aktualnie refundowane preparaty leków z grupy inhibitorów SGLT-2 zestawiono w poniższej tabeli (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.) - Tab. 24.

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 obciążanie chorego będzie średnią arytmetyczną wynikającą z dopłat do poszczególnych preparatów (bez wagi ich udziałem w rynku) - Tab. 25.

Tab. 24. Refundowane preparaty leków z grupy inhibitorów SGLT-2.

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opakowania	UCZ, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom o dopłatności	WR, PLN	WDŚ, PLN
251.0 - Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny								
Dapagliflozinum	Forxiga®	10 mg, 30 szt.	142,50	178,14	178,14	30%	124,70	53,44
Empagliflozinum	Jardiance®	10 mg, 28 szt.	136,10	170,38	166,26	30%	116,38	54,00
Canagliflozinum	Invokana®	100 mg, 30 szt.	148,50	184,94	178,14	30%	124,70	60,24

WR - wysokość refundacji; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Tab. 25. 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 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.

Zgodnie z ChPL dla semaglutylu 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 semaglutyd nie będzie stosowany u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmował rynku insuliny 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 nie doszacowuje 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 wrzesień 2020 r. (Uchwała Nr 14/2020/IIV NFZ z dnia 16 grudnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2020 r.).¹¹

Do oszacowania kosztów insuliny stosowanej w ramach subpopulacji 2 (w której stosowanie semaglutylu 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 insuliny (patrz zakładka „Dane kosztowe” w pliku Microsoft Excel).

Średnią wartość refundacji insuliny stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia oszacowano na 0,0659 PLN/IU, średnią dopłatę chorego za IU insuliny oszacowano na 0,0241 PLN - patrz Tab. 26.

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

Dawkę insuliny stosowanej przy intensyfikacji leczenia przyjęto zgodnie z wynikami badania PIONEER 8¹².

Wyjściową liczbę IU insuliny przyjęto na średnim poziomie ze wszystkich analizowanych ramion z badania PIONEER 8, tj. 58 IU. patrz rozdz. 2.6.1 oraz Tab. 26.

Tab. 26. Koszt jednostkowy insuliny, ważony udziałem w rynku, stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia (redukcja dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutylem).

Insulina	Średnia WR, PLN	Średnia WDS, PLN	Średnia WR+WDS, PLN
INS, IU	0,0659	0,0241	0,0900
INS, 58 IU (scenariusz istniejący)	3,8222	1,3998	5,6612
INS, 41,5 IU (scenariusz nowy)	2,7349	1,0016	4,0507
INS, 16,5 IU*	1,0874	0,3982	1,6105

*redukcja dawki względem grupy placebo na podstawie badania PIONEER 8; 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 pochodnej sulfonilomocznika) odpowiadające DDD wg WHO i założono, że będą stałe w obu scenariuszach. Upraszczając przejęto, że chorzy będą leczeni 2 lekami doustnymi (metforminą i pochodną sulfonilomocznika).

W analizie dla subpopulacji 2 założono stosowanie jednakowej dawki insuliny niezależnie od jej typu oraz stałej dawki metforminy.

Założono, że koszty i dawki metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika są stałe we wszystkich analizowanych scenariuszach - Tab. 27. Konserwatywnie założono, że dawki leków doustnych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) nie będą modyfikowane po intensyfikacji leczenia semaglutylem.

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

Tab. 27. Koszty związane ze stosowaniem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Leczenie	WR, PLN	WDS, PLN	WR+WDS, PLN
MET, 2 g	0,3469	0,3193	0,6663
SU (GLI), 4 mg	0,3179	0,2930	0,6110
MET+SU	0,6649	0,6124	1,2772

WR- wysokość refundacji; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

2.6.3 Koszy podania (igły do insuliny)

Zużycie igieł służących do podawania insuliny niezależnie od typu 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 01 marca 2021 r.).

Igły nie są refundowane, a koszty zakupu ponoszone wyłącznie przez chorego (patrz zakładka „Dane kosztowe” w pliku Microsoft Excel). Koszt za 1 igłę oszacowano na poziomie 0,5728 PLN.

Tab. 28. Koszty związane ze zużyciem igieł - koszty jednostkowe.

Leczenie	Liczba igieł, dzień	WR, PLN	WDS, PLN	WR+WDS, PLN
INS (subpopulacja 2)	3,0	0,00	1,7184	1,7184
SEM	podanie doustne	0,00	0,00	0,00
iSGLT-2	podanie doustne	0,00	0,00	0,00

WR- wysokość refundacji; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Tab. 29. Koszty związane ze zużyciem igieł - koszty miesięczne (30 dni).

Leczenie	Liczba igieł, 30 dni	WR, PLN	WDS, PLN	WR+WDS, PLN
INS (subpopulacja 2)	90	0,00	51,55	51,55
SEM	podanie doustne	0,00	0,00	0,00
iSGLT-2	podanie doustne	0,00	0,00	0,00

WR- wysokość refundacji; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

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.⁵

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r.⁵ 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 otrzymuje 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. 30. Częstość stosowania pasków i nakłuwaczy do monitorowania poziomu glukozy we krwi u chorych leczonych semaglutydem w postaci doustnej lub innym lekiem w ramach subpopulacji 1 (wg PTD 2021; zużycie miesięczne, 30 dni).

Leki doustne	Liczba dni z SBGM	Liczba SMBG na dzień pomiaru	Liczba SMBG 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

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

Tab. 31. Liczba zużywanych pasków i nakłuwaczy do monitorowania poziomu glukozy we krwi u chorych leczonych insuliną w ramach subpopulacji 2 wg PTD 2021 (zużycie miesięczne, 30 dni).

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

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

Koszty pasków diagnostycznych wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r. - Katalog A3. 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 wrzesień 2020 r. (dane sprzedażowe NFZ) - patrz zakładka „Dane kosztowe” w pliku Microsoft Excel.

W subpopulacji 1, przyjęto koszty pasków przy odpłatności 30% wysokości limitu, stosowane z 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. 32.

Koszt 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 01 marca 2021 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. 33.

Tab. 32. Koszty związane ze zużyciem pasków i nakłuwaczy - koszty jednostkowe.

Produkt	WR, PLN	WDS, PLN	WR+ WDS, PLN
paski (30%), PLN/szt.	0,5321	0,2371	0,7692
paski (ryczalt), PLN/szt.	0,6962	0,0730	0,7692
nakłuwacze, PLN/szt.	-	0,3221	0,3221

WR- wysokość refundacji; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Tab. 33. Koszty związane z monitorowaniem cukrzycy - zużyciem pasków i nakłuwaczy - koszty miesięczne (30 dni) w zależności od analizowanej subpopulacji.

Produkt	WR, PLN	WDS, PLN	WR+ WDS, PLN
Subpopulacja 1			
paski (30%), PLN	22,80	10,17	32,97
nakłuwacze, PLN	0,00	13,80	13,80
Łącznie, PLN	22,80	23,97	46,77
Subpopulacja 2			
paski (ryczalt), PLN	104,43	10,95	115,38
nakłuwacze, PLN	0,00	48,31	48,31
Łącznie, PLN	104,43	59,26	163,69

WR- wysokość refundacji; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

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. 34.

Tab. 34. Podsumowanie parametrów - zużycie zasobów.

Kategoria kosztów	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs (HbA1c ≥ 8%, BMI 30-35 kg/m ²)			Subpopulacja 2, INS + ≥ 10AD (HbA1c ≥ 8%, BMI ≥ 30 kg/m ²)	
	SEM	iSGLT-2	Inne leki*	SEM	INS
Terapia bazowa	MET 2 000 mg + SU 4 mg			INS 58 IU + MET 2 000 mg	
Scenariusz (% chorych)	sc. nowy (100%)	sc. istniejący ■	sc. istniejący ■	sc. nowy (100%)	sc. istniejący (100%)
Dawka leków dodanych, dzień	3/7/14 mg	iSGLT-2 wg PDD	na	3/7/14 mg oraz redukcja dawki INS o 16,5 IU	bez zmian
Igły, dzień	brak zużycia	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. iDPP-4, aGLP-1, akarboza, insulina NPH, albo kontynuacja dotychczasowego suboptymalnego leczenia.

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

Kategoria kosztów	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs (HbA1c ≥ 8%, BMI 30-35 kg/m ²)			Subpopulacja 2, INS + ≥ 10AD (HbA1c ≥ 8%, BMI ≥ 30 kg/m ²)	
	SEM	iSGLT-2	Inne leki*	SEM	INS
Terapia bazowa	19,95			92,44	125,05
Leki dodane	■	124,69	0,00	■	na
Igły	na	na	0,00	0,00	0,00
Paski	22,80	22,80	22,80	104,43	104,43
Nakłuwacze	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Łącznie	■	167,44	42,75	■	229,48

* konserwatywne założenie, że leki inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego.

Tab. 36. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy chorego.

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	iSGLT-2	Inne leki*	SEM	INS
Ramię					
Terapia bazowa	18,37			39,63	51,58
Leki dodane	■	57,18	na	■	na
Igły	na	na	0,00	51,55	51,55
Paski	10,17	10,17	10,17	10,95	10,95
Nakłuwacze	13,80	13,80	13,80	48,31	48,31
Łącznie	■	99,52	42,34	■	162,40

* konserwatywne założenie, że leki inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego.

Tab. 37. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy wspólnej (NFZ+chory).

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	iSGLT-2	Inne leki*	SEM	INS
Ramię					
Terapia bazowa	38,32			132,07	176,63
Leki dodane	■	181,87	na	■	na
Igły	na	na	0,00	51,55	51,55
Paski	32,97	32,97	32,97	115,38	115,38
Nakłuwacze	13,80	13,80	13,80	48,31	48,31
Łącznie	■	266,96	85,09	■	391,88

* konserwatywne założenie, że leki inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego.

2.7 Oszacowania na 2021 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 2021 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 100,9 mln PLN z perspektywy NFZ (przy założeniach dawkowania leków tak jak w scenariuszu istniejącym analizie).

Tab. 38. Oszacowania na rok 2021*.

	Subpopulacja 1	Subpopulacja 2	Łącznie
Liczba chorych	43 708	13 726	57 434
Koszt terapii bazowej	10 614 170	20 898 193	31 512 364
Koszt komparatora	39 812 801	0	39 812 801
Koszt igieł	0	0	0
Koszt pasków	12 134 651	17 451 429	29 586 080
Koszt nakłuwaczy	0	0	0
Koszty łącznie	62 561 623	38 349 622	100 911 244

*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,
- odsetek chorych z HbA1c \geq 8%,
- odsetek chorych leczonych insuliną bazową - w ramach subpopulacji 2,
- skłonność do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii.

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. 39. 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 ³	52,3%- wariant minimalny	Witek 2012 ³
SA 2				74,7% - wariant maksymalny	założenie
SA 3	udział chorych stosujących leki z grupy inhibitorów SGLT-2 - w ramach subpopulacji 1	■	■	■	założenie
SA 4				■	
SA 5	odsetek chorych z HbA1c ≥ 8%	29,9%	Witek 2012 ³ - rozkład normalny	27,3%	Witek 2012 ³ - rozkład log-normalny
SA 6				34,6%	Sieradzki 2008 ⁶ - rozkład log-normalny
SA 7	odsetek chorych leczonych insuliną bazową - w ramach subpopulacji 2	■	■	■	założenia arbitralne
SA 8				■	
SA 9	skłonność do współtłacenia	■	■	■	założenie
	rozpowszechnienie technologii	■		■	
SA 10	skłonność do współtłacenia	■	■	■	
	rozpowszechnienie technologii	■		■	

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 wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych semaglutylu w postaci doustnej (Rybelsus®) w 2 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Niepełne 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).

[Redacted 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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



4 Wyniki z perspektywy wspólnej

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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





[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[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]



5 Wyniki z perspektywy chorego

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

6 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696), analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

7 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania stosowania semaglutylidu podawanego doustnie (Rybelsus®) w leczeniu 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.

Rybelsus® jest lekiem z grupy agonistów receptora GLP-1. Jest postacią doustną leku semaglutylid i został zarejestrowany przez EMA w kwietniu 2020 r. w szerokim wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2: zarówno w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Wskazanie rejestracyjne jest tożsame ze wskazaniem dla leku Ozempic®, tj. dla semaglutylidu w postaci podskórnej. Semaglutylid w postaci podskórnej jest objęty częściową refundacją w ramach listy leków refundowanych.

Projektowane wskazanie refundacyjne dla semaglutylidu podawanego doustnie częściowo pokrywa populację już leczoną semaglutylidem w postaci podskórnej (chorzy z HbA1c \geq 8% i BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), stąd w analizie pominięto tę populację jako populację już zabezpieczaną lekowo. W przypadku ewentualnej zmiany terapii z podskórnej na doustną nie będą obserwowane żadne konsekwencje finansowe, ze względu na identyczne koszty obu prezentacji niezależnie od przyjętej perspektywy.

Rozszerzenie dostępu do semaglutylidu w postaci doustnej (Rybelsus®) względem już refundowanego wskazania dla semaglutylidu w postaci podskórnej (Ozempic®) polega na:

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

Proponowane pozycjonowanie semaglutylidu w postaci doustnej (Rybelsus®) dało podstawy do wyodrębnienia 2 nowych subpopulacji chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:

- subpopulacja 1: \geq 2 OAD, 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 semaglutylidem

w postaci doustnej w Polsce. Raportowane 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 charakterystyki 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 Wnioskodawcy).

Ograniczeniem powyższych danych jest traktowanie parametrów jako zmiennych niezależnych. Niemniej, 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 również 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 wpływ 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 oraz podania i monitorowania cukrzycy w subpopulacji 1, jako nieróżnicujących, zostały one przedstawione w analizie.

W niniejszej analizie nie uwzględniono semaglutylu w dawce 3 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą i jest stosowana wyłącznie przejściowo w momencie rozpoczynania leczenia.¹ Z uwagi na jednakowe koszty stosowania poszczególnych dawek semaglutylu (3 mg, 7 mg, 14 mg), przyjęcie jakiegokolwiek udziału nie wpływa na wynik oszacowania analizy wpływu na budżet.

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 doustnej co odpowiadało 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 semaglutydem do wytycznych klinicznych.

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

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania leczenia semaglutydem w postaci doustnej (Rybelsus®) cukrzycy typu 2.

Jak każde leczenie, również terapia semaglutydem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. **Mając na uwadze doustną drogę podania leku, akceptacja leczenia może być na wyższym poziomie niż terapie iniekcyjne.** 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 doustnej w 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 semaglutylidu 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 semaglutylidu w postaci doustnej, 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, wprowadzenia finansowania stosowania semaglutylidu podawanego doustnie (Rybelsus®) w leczeniu 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.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wprowadzenie finansowania semaglutylu 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 ≥ 30 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,

[Redacted text block]

Semaglutyd w postaci doustnej jest dostępny w dwóch podtrzymujących dawkach 7 mg i 14 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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zawężenie populacji w stosunku do wskazania rejestracyjnego, w tym do chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stanowi kontynuację kierunku wyznaczonego przez wytyczne kliniczne i realizowanego w ramach polityki lekowej (leki z grupy analogów GLP-1 i inhibitory SGLT-2 mają podobne ograniczenia refundacyjne). Poziom HbA1c, od którego leczenie semaglutylem jest 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 semaglutylem chorych z największym problemem wyrównania glikemii.

10 Aneks

10.1 Skład grupy doradczej

Założenia analizy, w tym wybór komparatorów oraz częstości chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej w składzie:

[Redacted text block containing the names and affiliations of the advisory group members]

10.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ













Tab. 55. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	2.1.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	2.1.2	

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	2.1.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której 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 których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
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	2.2	

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
	technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?		
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:		
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2.2	
	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 szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	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 2019-2023.....	15
Ryc. 2. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.). Raport NFZ - wykres 4.9 strona 37.	16
Ryc. 3. Odsetki chorych z określonym poziomem HbA1c - Witek 2012 ³	20
Ryc. 4. Odsetki chorych z określonym poziomem BMI - Witek 2012 ³	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. Średnia zmiana IU insuliny w trakcie badania PIONEER 8.....	40
	56
	57
	60
	61
	64
	65
	70
	71
	74
	75
	78
	79

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy - analizowane subpopulacje chorych.	12
Tab. 2. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.	12
Tab. 3. Przewidywana liczba wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach.	17
Tab. 4. Przewidywana liczba wszystkich pacjentów leczonych ≥ 2 OAD lub INS+ ≥ 1 OAD.	18
Tab. 5. Odsetki chorych leczonych insuliną bazową przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.	19
Tab. 6. Odsetki pacjentów z HbA1c $\geq 8\%$ przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.	20
Tab. 7. Powikłania cukrzycy - Witek 2012 ³	21
Tab. 8. Częstość powikłań cukrzycy przyjęte w analizie.	22
Tab. 9. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - analiza podstawowa.	23
Tab. 10. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - scenariusz minimalny.	24
Tab. 11. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - scenariusz maksymalny.	25
Tab. 12. Przewidywana liczba pacjentów w ramach obu subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - podsumowanie.	25
Tab. 13. Zestawienie parametrów analizy dla leku Rybelsus®: rozpowszechnienie technologii i skłonność do współpłacenia.	27
Tab. 14. Odsetki chorych skłonnych do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.	27
Tab. 15. Prognozowana docelowa liczba chorych rozpoczynających i kontynuujących leczenie semaglutydem.	28
Tab. 16. Prognozowana docelowa liczba pacjentolat leczonych semaglutydem podawanym doustnie w I i II roku finansowania.	30
Tab. 17. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla semaglutylu.	31
.....	32
Tab. 19. Scenariusz istniejący - zestawienie terapii, które mogą być przejmowane przez semaglutyl w postaci doustnej.	35
Tab. 20. Parametry uwzględnione w analizie wpływu na budżet.	38
Tab. 21. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie wpływu na budżet.	40
.....	41

[REDACTED]	41
Tab. 24. Refundowane preparaty leków z grupy inhibitorów SGLT-2.	42
Tab. 25. Koszty związane ze stosowaniem leków z grupy inhibitorów SGLT-2.	42
Tab. 26. Koszt jednostkowy insuliny, ważony udziałem w rynku, stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia (redukcja dawki insuliny przy leczeniu skojarzonym z semaglutydem).	44
Tab. 27. Koszty związane ze stosowaniem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. ...	44
Tab. 28. Koszty związane ze zużyciem igieł - koszty jednostkowe.	45
Tab. 29. Koszty związane ze zużyciem igieł - koszty miesięczne (30 dni).	45
Tab. 30. Częstość stosowania pasków i nakłuwaczy do monitorowania poziomu glukozy we krwi u chorych leczonych semaglutydem w postaci doustnej lub innym lekiem w ramach subpopulacji 1 (wg PTD 2021; zużycie miesięczne, 30 dni).	45
Tab. 31. Liczba używanych pasków i nakłuwaczy do monitorowania poziomu glukozy we krwi u chorych leczonych insuliną w ramach subpopulacji 2 wg PTD 2021 (zużycie miesięczne, 30 dni).	46
Tab. 32. Koszty związane ze zużyciem pasków i nakłuwaczy - koszty jednostkowe.	47
Tab. 33. Koszty związane z monitorowaniem cukrzycy - zużyciem pasków i nakłuwaczy - koszty miesięczne (30 dni) w zależności od analizowanej subpopulacji.	47
Tab. 34. Podsumowanie parametrów - zużycie zasobów.	48
Tab. 35. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy NFZ.	48
Tab. 36. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy chorego.	49
Tab. 37. Podsumowanie parametrów - miesięczne koszty (30 dni) z perspektywy wspólnej (NFZ+chory).	49
Tab. 38. Oszacowania na rok 2021*.	50
Tab. 39. Warianty analizy wrażliwości.	52
[REDACTED]	54
[REDACTED]	55
[REDACTED]	58
[REDACTED]	59
[REDACTED]	62
[REDACTED]	63
[REDACTED]	66
[REDACTED]	68

[REDACTED]	69
[REDACTED]	72
[REDACTED]	73
[REDACTED]	76
[REDACTED]	77
[REDACTED]	80
[REDACTED]	83
Tab. 55. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.)	93

Bibliografia

- ¹ ChPL Rybelsus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 11.03.2021 r.]
- ² NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <http://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=45> [dostęp: 02.03.2021 r.].
- ³ Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce - program pilotażowy. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.
- ⁴ Analiza wpływu na budżet. Forxiga, dapagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30x11), kod EAN: 5909990975884, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c \geq 8%. 2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5925-36-2019-zlc> [dostęp 09.03.2021 r.]
- ⁵ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2021). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. *Diabetologia Praktyczna*, 2021, 7(1), 1-121.
- ⁶ Sieradzki J., Koblik T., et al., Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005, *Diabetologia Praktyczna*, 2008, 9, 132-139.
- ⁷ Forxiga, dapagliflozinum, Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 36/2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/AWA/36_AWA_4330_6_2019_Forxiga_18.04.2019.pdf [dostęp: 03.03.2021 r.]
- ⁸ Forxiga, dapagliflozinum, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 36/2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/AW/36_OT.4330.6.2019_Forxiga_BIA_17.04.2019.pdf [dostęp: 03.03.2021 r.]
- ⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- ¹⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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.
- ¹¹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 14/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2020 r. Dane za wrzesień 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-142020iv,6546.html> [dostęp 01.03.2021 r.]
- ¹² 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 [dostęp: 03.03.2021 r.]