

Warszawa, dnia 18 września 2025 roku

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa

Szanowny Pan

Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny
Technologii Medycznych i
Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 28 sierpnia 2025 r. znak sprawy: DIPOTM.423.3.1.2025.4.KM – lek Mounjaro KwikPen

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo z dnia 28 sierpnia 2025 r., znak DIPOTM.423.3.1.2025.4.KM, dotyczące wezwania do uzupełnienia i wyjaśnienia niezgodności w analizach przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego *Mounjaro KwikPen* (*Tirzepatydum*), uprzejmie przedstawiamy poniższe stanowisko.

Wskazane przez Państwa uwagi zostały szczegółowo przeanalizowane, a niniejsze pismo zawiera odniesienie się do poszczególnych punktów oraz wyjaśnienia i/lub uzupełnienia dokumentacji zgodnie z wymogami określonymi w obowiązujących przepisach prawa, w tym w szczególności w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.¹

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

- Dotyczy aktualizacji analiz na dzień złożenia wniosku

Odp.:

- Na prośbę AOTMiT uzupełniono rekomendację finansową francuskiej agencji HTA - HAS 2024 [1]. Agencja wydała pozytywną opinię dotyczącą refundacji tirzepatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej w następujących schematach: w terapii dwulekowej z metforminą, w terapii trójkowej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w terapii trójkowej z metforminą i insuliną bazalną. Uzasadnieniem była wykazana skuteczność leku w zakresie obniżania poziomu HbA1c oraz masy ciała, przy jednoczesnym braku dostępności na dzień wydania rekomendacji dowodów na poprawę punktów końcowych, takich jak redukcja ryzyka

¹ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

zdarzeń sercowo-naczyniowych czy nerkowych. Dodatkowo zwrócono uwagę na korzystny profil bezpieczeństwa, wymagający jednak potwierdzenia w dłuższym okresie obserwacji. W konsekwencji tirzepatyd został oceniony jako terapia o umiarkowanej korzyści klinicznej i zarekomendowany do objęcia refundacją w skojarzeniach lekowych jak wskazano na wstępie, przy wskazaniu braku dodatkowej wartości klinicznej dla skojarzeń innych niż zarekomendowane. Warto jednak zwrócić uwagę, iż dostępne są już wstępne wyniki badania emulacyjnego, wskazanego również przez AOTMiT, (Ostrominski 2025 [2]), które wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatydu nad dulaglutydem w zakresie ryzyka występowania MACE (szczegóły opisano poniżej), a także badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Anson 2024 - uwzględnione w AKL), w którym w grupie tirzepatydu w porównaniu do grupy semaglutydu odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia neuropatii, a także udaru mózgu oraz złożonego punktu końcowego obejmującego: niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu i zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Ponadto w grupie TZP znamienne niższe było zgonu z dowolnej przyczyny. Opis rekomendacji HAS zawarto w APD, Rozdz. 5.

- Na prośbę AOTMiT przeanalizowano również wytyczne opracowane przez Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC 2023) [3]. Dokument ten przedstawia zalecenia dotyczące leczenia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą, koncentrując się przede wszystkim na aspektach kardiologicznych. W odniesieniu do leczenia hipoglikemizującego wskazano w nim, że u tej grupy pacjentów należy preferencyjnie stosować agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2 ze względu na ich udowodnione działanie kardioprotekcyjne. Zalecenia te są spójne z uwzględnionymi już w APD wytycznymi diabetologicznymi (np. PTD, ADA). Mając na uwadze powyższe, odstąpiono od uwzględnienia tych wytycznych w analizie problemu decyzyjnego (APD).
- Analizy ekonomiczna i wpływu na budżet zaktualizowano zgodnie z obwieszczeniem z dnia 17 czerwca 2025 r., danymi NFZ za okres do maja 2025 r., komunikatem DGL z dnia 28.07.2025 r. oraz danymi o kontraktach według stanu na dzień 5.08.2025 r.
- W odpowiedzi na uwagę Agencji zaktualizowano przedstawione w AKL dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatorów znajdujące się w zasobach bazy www.vigiaccess.org. AKL, Rozdz. 8.2

- Dotyczy dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku

Odp.:

- W odpowiedzi na prośbę AOTMiT przeanalizowano wskazane wytyczne (PTD, ADA oraz IDF) opublikowane po dacie złożenia analiz [4–6]. W wytycznych PTD 2025 nie wprowadzono zmian w zakresie zaleceń terapeutycznych dotyczących wnioskowanej populacji, dlatego ich aktualizacja nie wpływa na wnioski z przeprowadzonych analiz. Zalecenia ADA 2025 pozostają zasadniczo zgodne z wersją z 2024 r., wskazując na stosowanie inhibitorów SGLT-2 i/lub agonistów receptora GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. Z kolei wytyczne IDF powielają rekomendacje pozostałych towarzystw, zalecając dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1 u chorych obciążonych ryzykiem wystąpienia lub współwystępowania powikłań sercowo-nerkowych. **W związku z powyższym,**

wskazane przez Agencję wytyczne nie wnoszą nowych treści i nie zmieniają wniosków przedstawionych w APD, dlatego nie zostały w nim uwzględnione.

- W odpowiedzi na prośbę AOTMiT przeanalizowano rekomendację niemieckiej agencji IQWiG, która nie potwierdziła dodatkowej korzyści stosowania tirzepatydu w analizowanych grupach pacjentów z cukrzycą typu 2 [7, 8]. Dotyczy to zarówno osób bez chorób sercowo-naczyniowych, jak i z ich obecnością, leczonych jednym, dwoma lub więcej lekami przeciwcukrzycowymi, w tym z insuliną lub bez. Ocena ta wynikała przede wszystkim z ograniczonej dostępności danych dotyczących twardych punktów końcowych (śmiertelności całkowitej, powikłań sercowo-naczyniowych i mikronaczyniowych) oraz braku porównań z uznanymi przez agencję komparatorami (zakres komparatorów we wniosku przedłożonym w Niemczech był szerszy niż w przypadku wniosku złożonego w Polsce, gdyż dotyczył populacji zgodnej z populacją rejestracyjną). Warto jednak zwrócić uwagę, iż aktualnie dostępne są wstępne wyniki badania emulacyjnego wskazanego przez AOTMiT (Ostrominski 2025), które wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatydu nad dulaglutylem w zakresie ryzyka występowania MACE (szczegóły opisano poniżej), a także badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Anson 2024 - uwzględnione w AKL), w którym w grupie tirzepatydu w porównaniu do grupy semaglutylu odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia neuropatii, a także udaru mózgu oraz złożonego punktu końcowego obejmującego: niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu i zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Jednocześnie niemiecka agencja podkreśliła, że tirzepatyd wykazuje korzystny wpływ na obniżenie HbA1c i masy ciała, co może mieć istotne znaczenie kliniczne, jednak obecnie dowody uznano za niewystarczające do jednoznacznego potwierdzenia dodatkowej wartości klinicznej. Opisu ww. rekomendacji nie uwzględniono w APD, gdyż została opublikowana po dacie złożenia wniosku.
- Na prośbę AOTMiT dokonano szczegółowej analizy zasadności włączenia oraz wyników wskazanych przez Agencję dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia analiz (Buckley 2025 [9], Ostrominski 2025 [2]). Należy jednak podkreślić, że zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia nie ma podstaw do uwzględnienia tych prac w analizie klinicznej. W przypadku badania Buckley 2025 przyczyną jest niezgodność w zakresie zastosowanych komparatorów (brak terapii), natomiast w odniesieniu do badania Ostrominski 2025 ograniczeniem jest forma publikacji – dostępność jedynie w postaci abstraktu. Niemniej, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, poniżej przedstawiono szczegółowe omówienie wyników obu badań.

Praca Ostrominski 2025, pod względem metodyki stanowi badanie emulacyjne² dla randomizowanego badania SURPASS-CVOT, którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane pełnotekstowo, a które dotyczyło porównania tirzepatydu względem dulaglutylu w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Praca Ostrominski 2025 została przeprowadzona na podstawie danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, obejmujących okres od czerwca 2022 r. do sierpnia 2024 r. (badanie retrospektywne). Do badania włączono 15 775 par pacjentów z cukrzycą typu 2 dobranych metodą *propensity score matching* (1:1), co pozwoliło na zminimalizowanie wpływu czynników zakłócających. I-rzędowym punktem końcowym był MACE (większe

² Rodzaj badania, którego celem jest odwzorowanie struktury / planu badania randomizowanego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

zdarzenia kardiowaskularne) definiowany jako wystąpienie zgonu, migotania przedsionków lub udaru mózgu. W trakcie okresu obserwacji, którego mediana wyniosła około 6 mies. stosowanie tirzepatytu w porównaniu do dulaglutytu związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia MACE o 37% (HR [95% CI] = 0,63 [0,54; 0,73]). Podobny wniosek uzyskano w analizie z dostosowaniem do poziomu HbA_{1c} (dostępny dla 54% pacjentów), gdzie odnotowano redukcję ryzyka o 33% (HR = 0,77 [0,62; 0,95]). Przewaga tirzepatytu nad dulaglutydem była obserwowana niezależnie od stosowania inhibitorów SGLT2. Autorzy podkreślają, że badanie to stanowi cenne uzupełnienie wyników badań randomizowanych, wskazując na przewagę tirzepatytu nad dulaglutydem w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Uzyskane dane mogą być pomocne zarówno w interpretacji przyszłych rezultatów badania **SURPASS-CVOT**, jak i w projektowaniu kolejnych analiz obserwacyjnych dotyczących agonistów receptora GLP-1.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa i wyniki badania Ostrominski 2025

Table 1: Baseline characteristics and outcomes in the 1:1 propensity score matched population

Patient characteristics, n (%)	Overall cohort			HbA _{1c} -adjusted cohort*		
	Tirzepatide (N= 15,775)	Dulaglutide (N= 15,775)	Abs Std diff ^b	Tirzepatide (N= 8,578)	Dulaglutide (N= 8,578)	Abs Std diff ^b
Age, years, mean (SD)	67.50 (8.99)	67.52 (8.92)	0.002	68.06 (8.55)	68.19 (8.50)	0.015
Female	8,052 (51.0%)	8,077 (51.2%)	0.004	4,385 (51.1%)	4,380 (51.1%)	0.000
Race and ethnicity						
Asian	300 (1.9%)	297 (1.9%)	0.000	174 (2.0%)	191 (2.2%)	0.014
Black	2,159 (13.7%)	2,200 (13.9%)	0.006	1,140 (13.3%)	1,161 (13.5%)	0.006
Hispanic	2,140 (13.6%)	2,174 (13.8%)	0.006	1,286 (15.0%)	1,295 (15.1%)	0.003
White	9,574 (60.7%)	9,526 (60.4%)	0.006	5,320 (62.0%)	5,319 (62.0%)	0.000
Medical history						
Class I or II obesity (BMI 30-39.9 kg/m ²)	4,627 (29.3%)	4,593 (29.1%)	0.004	2,646 (30.8%)	2,601 (30.3%)	0.011
Class III obesity (BMI ≥40 kg/m ²)	4,712 (29.9%)	4,666 (29.6%)	0.007	2,652 (30.9%)	2,653 (30.9%)	0.000
Hypertension	14,106 (89.4%)	14,086 (89.3%)	0.003	7,786 (90.8%)	7,782 (90.7%)	0.003
Diabetic retinopathy	1,698 (10.8%)	1,724 (10.9%)	0.003	945 (11.0%)	935 (10.9%)	0.003
Diabetic neuropathy	5,610 (35.6%)	5,620 (35.6%)	0.000	3,189 (37.2%)	3,141 (36.6%)	0.012
Diabetic nephropathy	4,293 (27.2%)	4,309 (27.3%)	0.002	2,550 (29.7%)	2,545 (29.7%)	0.000
Myocardial infarction	1,580 (10.0%)	1,598 (10.1%)	0.003	833 (9.7%)	872 (10.2%)	0.013
Heart failure	3,262 (20.7%)	3,234 (20.5%)	0.005	1,763 (20.6%)	1,762 (20.5%)	0.002
Ischemic stroke	2,468 (15.6%)	2,418 (15.3%)	0.008	1,353 (15.8%)	1,349 (15.7%)	0.003
Obstructive sleep apnea	4,886 (31.0%)	4,743 (30.1%)	0.020	2,728 (31.8%)	2,677 (31.2%)	0.013
Number of glucose-lowering medications at CED, mean (SD)	1.19 (0.84)	1.18 (0.81)	0.012	1.23 (0.84)	1.24 (0.81)	0.012
Medications						
Metformin	9,705 (61.5%)	9,710 (61.6%)	0.002	5,397 (62.9%)	5,387 (62.8%)	0.002
Insulin	5,423 (34.4%)	5,381 (34.1%)	0.006	2,745 (32.0%)	2,794 (32.6%)	0.013
Beta blockers	8,442 (53.5%)	8,373 (53.1%)	0.008	4,573 (53.3%)	4,604 (53.7%)	0.008
Antiplatelets	2,929 (18.6%)	2,979 (18.9%)	0.008	1,591 (18.5%)	1,547 (18.0%)	0.013
Statins	13,174 (83.5%)	13,133 (83.3%)	0.005	7,241 (84.4%)	7,279 (84.9%)	0.014
HbA _{1c} , %, mean (SD)	7.71 (1.61)	7.97 (1.65)	0.159	7.58 (1.28)	7.59 (1.25)	0.008
eGFR, mL/min/1.73 m ² , mean (SD)	74.01 (21.67)	73.74 (22.15)	0.012	73.91 (21.51)	73.55 (21.82)	0.017
Primary Analysis	No. of Events (IR/1,000 PY)	No. of Events (IR/1,000 PY)	HR (95% CI)	No. of Events (IR/1,000 PY)	No. of Events (IR/1,000 PY)	HR (95% CI)
Major adverse cardiovascular events ^c	275 (28.36)	384 (45.87)	0.63 (0.54, 0.73)	163 (30.73)	183 (40.05)	0.77 (0.62, 0.95)

Patient characteristics were measured during the 12 months prior (and including) treatment initiation date. HbA_{1c} was available in 54% of individuals and eGFR was available in 56% of individuals.

*Restricted to individuals with laboratory results available and adjusting by baseline HbA_{1c} level via propensity score-matching.

^bValues >0.1 indicate meaningful imbalance.

^cMyocardial infarction, stroke, or mortality

Abbreviations: Abs Std diff: absolute standard differences; BMI: body mass index; CED: cohort entry date; CI: confidence interval; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HbA_{1c}: glycated hemoglobin; HR: hazard ratio; IR: incidence rate; PY: person-years; SD: standard deviation

- Praca Buckley 2025 to retrospektywne badanie kohortowe zaprojektowane w celu oceny wpływu terapii tirzepatydem na ryzyko rozwoju i pogorszenia retinopatii cukrzycowej. Badanie zostało przeprowadzone z wykorzystaniem danych zebranych przez *Imperial College London Diabetes Centre* dla 6869 pacjentów z cukrzycą typu 2 których przydzielono do grupy badanej (N = 3435), tj. leczonej tirzepatydem przez ≥180 dni oraz do grupy kontrolnej (N = 3434) nie leczonej tirzepatydem. Dopasowanie

badanych grup przeprowadzono z wykorzystaniem metody *propensity score matching* uwzględniając, m.in. wiek, płeć, czas trwania cukrzycy, HbA1c, status retinopatii oraz leczenie przeciwcukrzycowe. W ramach badania Buckley 2025 analizowano: wystąpienie nowych przypadków retinopatii proliferacyjnej, progresję choroby, nowe przypadki retinopatii wśród pacjentów bez wcześniejszych zmian w obrębie siatkówki związanych z cukrzycą oraz wystąpienie nowych przypadków makulopatii. Wyniki pracy Buckley 2025 wskazują, że stosowanie tirzepatydu wiązało się z istotnie niższym ryzykiem rozwoju retinopatii u pacjentów, którzy na początku leczenia nie wykazywali objawów retinopatii cukrzycowej (OR [95%CI] = 0,73 [0,62; 0,86]; $p < 0,001$). Ponadto, nie zaobserwowano istotnego statystycznie związku pomiędzy terapią tirzepatydem a progresją retinopatii u osób z łagodną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową (NPDR, R1M0 lub R1M1), a także wystąpieniem nowych przypadków makulopatii (OR [95%CI] = 1,02 [0,82; 1,26]). Zaobserwowano istotną statystycznie zależność pomiędzy stosowaniem tirzepatydu a wystąpieniem retinopatii proliferacyjnej (R3M0, R3M1) (OR [95%CI] = 2,15 [1,24; 3,74]). Warto jednak zaznaczyć, że większość zdarzeń wystąpiła u chorych z umiarkowaną-ciężką NPDR współistniejącą makulopatią (w grupie z terapią TZP – 16 pacjentów i w grupie bez TZP – 11 pacjentów). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Obserwacje opisane w badaniu Buckley 2025 wpisują się w szerszy kontekst wiedzy medycznej, zgodnie z którą wpływ terapii hipoglikemizujących – w tym agonistów receptora GLP-1, jak i insuliny – na rozwój i progresję retinopatii cukrzycowej jest dobrze udokumentowany. Kluczowym mechanizmem wydaje się być zjawisko tzw. „wczesnego pogorszenia retinopatii”, opisywane już w badaniach nad insulinoterapią, które wiąże się z gwałtowną poprawą kontroli glikemii i dynamicznym obniżeniem stężenia HbA1c [10].

Należy podkreślić, że retinopatia cukrzycowa jest powikłaniem znanym i przewidywalnym, a jej wystąpienie nie wynika wyłącznie z rodzaju zastosowanej terapii, ale również z wyjściowego stopnia zaawansowania choroby, obecności współistniejącej makulopatii oraz ogólnego czasu trwania cukrzycy.

Warto również zaznaczyć, że zarówno w ChPL agonistów GLP-1, jak i w dokumentach dotyczących insuliny, znajdują się informacje na temat ryzyka progresji retinopatii, przy czym nie są przedstawiane w formie bezwzględnych przeciwwskazań, lecz jako ostrzeżenia wymagające zachowania szczególnej ostrożności w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Ma to istotne znaczenie praktyczne – lekarz prowadzący powinien monitorować stan okulistyczny pacjenta, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia i w przypadku szybkiej poprawy kontroli glikemii, jednak nie stanowi to podstawy do rezygnacji z terapii o udowodnionej skuteczności metabolicznej i kardioprotekcyjnej.

Podsumowując, w badaniu Buckley 2025 opisano dobrze znane zjawisko kliniczne związane z możliwą progresją retinopatii w trakcie leczenia hipoglikemizującego u chorych z zaawansowaną retinopatią. Wyniki te przypominają o konieczności indywidualizacji terapii i ścisłej współpracy diabetologa z okulistą, ale nie stanowią argumentu przeciwko stosowaniu agonistów GLP-1 zgodnie z obowiązującą wiedzą medyczną.

Tabela 2.
Szczegółowe wyniki badania Buckley 2025

Punkt końcowy	Terapia TZP	Brak terapii TZP	OR [95% CI]	p
Wystąpienie retinopatii proliferacyjnej (PDR) (R3M0, R3M1)	33/3068 (1,1%)	17/3168 (0,5%)	2,15 [1,24; 3,74]	p < 0,01
Progresja retinopatii (R2M0, R2M1 lub R3M0, R3M1) u pacjentów z łagodną NPDR (R1M0, R1M1)	49/1053 (4,7%)	37/1089 (3,4%)	1,29 [0,89; 1,88]	p = 0,18
Wystąpienie retinopatii u pacjentów bez wcześniejszych zmian siatkówki związanych z cukrzycą (R0M0)	128/1857 (6,9%)	181/1946 (9,3%)	0,73 [0,62; 0,86]	p < 0,001
Wystąpienie makulopatii	84/2462 (3,4%)	85/2447 (3,4%)	1,02 [0,82; 1,26]	p = 0,87

PDR – retinopatia proliferacyjna; NPDR – retinopatia nieproliferacyjna; R – skala służąca do oceny stopnia zaawansowania retinopatii, gdzie R0 oznacza brak retinopatii, R1- łagodna/umiarkowana NPDR (mikroaneuryzmaty, drobne krwotoki), umiarkowana/ciężka NPDR (liczne zmiany, ryzyko progresji), R3 - proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR – obecność neowaskularyzacji, duże ryzyko utraty wzroku); M- skala służąca do oceny obecności makulopatii, gdzie M0 oznacza brak makulopatii a M1 - obecność cech makulopatii (obrzęk plamki, wysięki twarde w pobliżu plamki, wpływ na ostrość wzroku)

II. W ramach analizy klinicznej:

- *Dotyczy weryfikacji kryteriów selekcji do przeglądu*

Odp.:

- Na prośbę AOTMiT doprecyzowano i ujednolicono kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej.

- *Dotyczy ponownej kwalifikacji badania Kelly 2024*

Odp.:

- Badanie Kelly 2024 nie spełnia kryteriów włączenia do AKL, ze względu na brak grupy kontrolnej.

- *Dotyczy informacji dotyczących bezpieczeństwa tirzepatytu*

Odp.:

- Wskazane przez AOTMiT dane dotyczące profilu bezpieczeństwa, odnoszące się do obserwowanego w badaniach przedklinicznych ryzyka powstawania guzów wywodzących się z komórek C tarczycy u szczurów podczas stosowania tirzepatytu, zostały odnotowane w amerykańskiej charakterystyce produktu leczniczego. Należy podkreślić, że informacje te są również uwzględnione w europejskiej charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Mounjaro, w sekcji 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”. Dane te zostały zebrane podczas obserwacji w badaniach na zwierzętach, a ich znaczenie kliniczne dla populacji ludzkiej nie zostało ustalone. Umieszczenie tego typu informacji w dokumentacji danego produktu leczniczego służy przede wszystkim pełnej transparentności oraz zapewnieniu odpowiedniego nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leku w praktyce klinicznej. **Warto jednak zaznaczyć, że po analizie danych o bezpieczeństwie tirzepatytu Europejska Agencja Leków, będąca centralnym i nadrzędnym organem regulacyjnym w UE, nie zdecydowała o konieczności odzwierciedlenia tych informacji w sekcji dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności zawartej w ChPL, co wskazuje, że nie uznano ich za wymagające szczególnych ograniczeń w stosowaniu leku u ludzi. Co więcej, analogiczne informacje znajdują się również**

w ChPL innych powszechnie stosowanych agonistów receptora GLP-1, w tym refundowanych w Polsce semaglutydu i dulaglutydu.

Biorąc pod uwagę powyższe, informacje dotyczące ryzyka powstawania guzów tarczycy nie zostały uwzględnione w treści AKL, ponieważ nie mają one bezpośredniego znaczenia dla stosowania tirzepatytu w codziennej praktyce klinicznej.

- Dotyczy uwag dodatkowych do analizy klinicznej

Odp.:

- Na prośbę AOTMiT doprecyzowano i ujednolicono kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej.
- Zastosowane w APD kryterium włączenia [REDACTED] dotyczyło wstępnej analizy klinicznej, która była częścią APD a jej celem była ocena dostępności dowodów naukowych w zdefiniowanej populacji a w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Z kolei w ramach właściwej analizy klinicznej, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tirzepatytu względem semaglutydu i dulaglutydu zastosowano bardziej restrykcyjne kryteria włączenia, tj. min. 40 tyg. Z uwagi na odmienny cel i charakter obu analiz uprawnione jest zastosowanie odmiennych kryteriów włączenia, z tego względu analizy nie wymagają w tym zakresie korekty ani ujednolicenia.
- Zweryfikowano wartości przedstawione w schemacie PRISMA, a różnice liczbowe wynikające z wcześniejszego błędu edycji zostały skorygowane.

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

- Dotyczy dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań

Odp.:

- Ze względu na konstrukcję modelu PRIME T2D, nie daje on możliwości prześledzenia wszystkich kosztów jednostkowych. W celu przedstawienia stosownych danych dołączono dodatkowy plik Excel (*Eli_Lilly_Mounjaro_T2DM_dane_kosztowe.xlsx*), zawierający obliczenia kosztów leków i kosztów powikłań uwzględnionych w analizie.
- W pliku Excel zawierającym kalkulację cen progowych zestawiono ceny progowe dla poszczególnych scenariusz analizy w arkuszach „Threshold_price_NHF” oraz „Threshold_price_NHF+p”. Arkusze „Calculator_NHF” i „Calculator_NHF+p” służą przeprowadzeniu ewentualnych kalkulacji własnych i zawierały puste pola edytowalne dla Użytkownika. Komunikaty o błędach związane są z występowaniem niezupełnionych pól. Zaktualizowano kalkulator uzupełniając puste pola przykładowymi wartościami (wyniki z analizy podstawowej), obecnie zatem kalkulator nie zawiera komunikatów o błędach.

Ponadto, w związku z aktualizacją kosztów w analizie, wprowadzono aktualne wyniki do kalkulatora. Ceny progowe w kalkulatorze (w kolumnach I oraz BB na arkuszu „Threshold_price_NHF” oraz w kolumnach I oraz AO na arkuszu „Threshold_price_NHF+p”) są zgodne z cenami progowymi przedstawionymi w opisie analizy.

- Dotyczy przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia

Odp.:

- Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” Wykorzystany przegląd systematyczny przeprowadzono 17.03.2020 r., a wniosek złożono 31.01.2025 r., zatem spełnia kryterium aktualności. W konsekwencji odstąpiono od jego aktualizacji. Dokument zawierający opis przeglądu z modelu globalnego załączono do bibliografii (*Utilities in type 2 diabetes and diabetes-related complications: literature review report (2019-9059)*). W dokumencie znajdują się szczegółowe informacje metodologiczne.

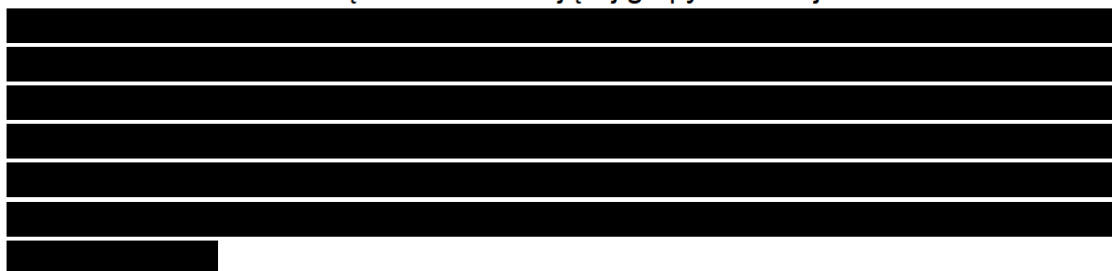
- Dotyczy analizy wrażliwości dla grupy limitowej

Odp.:

- Założono, że TZP będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej, gdyż będzie pierwszym podwójnym agonistą receptorów polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIP) i glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). TZP stanowi zatem nową odrębną klasę leków, co potwierdziła WHO, nadając mu odrębny od analogów GLP-1 kod ATC. Ponadto warto podkreślić, że w aktualnych Zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u osób z cukrzycą (2025) opublikowanych przez PTD³ podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1 jest wyszczególniony oddzielnie od agonistów receptora GLP-1.

Nowy mechanizm działania TZP przełożył się w badaniach klinicznych na wykazanie przewagi nad alternatywnymi opcjami terapeutycznymi w zakresie głównych parametrów klinicznych, takich jak kontroli glikemii i redukcja masy ciała, w tym w badaniach bezpośrednio porównujących TZP z SEM, jak SURPASS-2 i SURMOUNT-5.

Nie jest zatem rozważane włączenie TZP do istniejącej grupy limitowej. W konsekwencji, biorąc pod uwagę, że w analizie wrażliwości testowane są scenariusze odzwierciedlające prawdopodobny zakres zmienności parametrów, odstąpiono od testowania założenia o włączeniu do istniejącej grupy limitowej.



- Dotyczy analizy wrażliwości dla 3-letniego okresu leczenia tirzepatydem lub komparatorem przed przejściem na insulinoterapię oraz danych dot. efektywności terapii

Odp.:

- Stosowne uzasadnienia przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdz. 3.3 (dla czasu trwania leczenia TZP) oraz w rozdz. 3.2 (dla alternatywnych danych dot. efektywności terapii).
- W przypadku czasu trwania leczenia TZP testowano arbitralną długość leczenia, która jest zgodne z założeniem przyjętym w innych analizach dla agonistów receptora GLP-1 (analizy dla Ozempic, Rybelsus i Suliqua).

³ <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-osob-z-cukrzyca-2025>

- W przypadku efektywności testowano alternatywne scenariusze w oparciu o wyniki analizy klinicznej. W scenariuszu E-1 przyjęto alternatywne dane o efektywności pochodzące z analizy wrażliwości z przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w sposób spójny z wynikami analizy klinicznej. W scenariuszu E-2 uwzględniono wyniki pochodzące wprost z badania SURPASS-2, tj. randomizowanego badania, w którym przeprowadzono porównanie TZP vs SEM – wyniki te przedstawiono również w analizie klinicznej.

- Dotyczy uwag dodatkowych do analizy ekonomicznej

Odp.:

- Schemat dawkowania TZP oraz komparatorów polega na stopniowym zwiększaniu dawki w celu określenia jej najbardziej odpowiedniej wielkości pozwalającej na uzyskania zadowalającego efektu klinicznego, w tym w zakresie kontroli glikemii, przy jednoczesnym zachowaniu tolerancji leczenia. To oznacza w szczególności, że nie jest możliwe określenie docelowej dawki a priori.

Z drugiej strony, w badaniach klinicznych, zarówno dla TZP, jak i pozostałych agonistów GLP-1, porównania prowadzono w grupach pre-definiowanych odnośnie do stosowanego dawkowania i nie dostosowywano dawki zależnie od uzyskiwanego efektu, tzn. pacjenci zostali losowo przydzieleni do interwencji obejmującej lek w określonej dawce.

W konsekwencji odnotować należy, że dostępne dane klinicznie nie pozwalają na przeprowadzenie porównania odzwierciedlającego rzeczywistą praktykę w zakresie dostosowywania dawek interwencji i komparatorów. Możliwe jest zatem wyłącznie przeprowadzenie porównania dla interwencji o ustalonym dawkowaniu.

Mając na uwadze powyższe przyjęto, że najbardziej adekwatnym porównaniem i przybliżeniem praktyki klinicznej będzie odniesienie do siebie dawek odpowiadających sobie w rozumieniu algorytmu eskalacji dawkowania wynikającego z praktyki klinicznej, uwzględniającego potrzebę eskalacji dawkowania w razie potrzeb klinicznych pacjenta, przy uwzględnieniu profilu bezpieczeństwa terapii. Zarówno TZP, DUL i SEM cechują się zależnym od wzrostu dawki wzrostem skuteczności klinicznej jak i wzrostem częstości występowania działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych typowych dla tych mechanizmów działania tych leków. Tym samym należy się spodziewać, że u części pacjentów nie dojdzie do eskalacji dawkowania w związku z możliwym wystąpieniem działań żołądkowo-jelitowych, zarówno dla TZP, jak i DUL lub SEM.

Porównywanie dawek w ramach innych konfiguracji wiązałoby się z trudnościami interpretacyjnymi w zakresie wyników. Przykładowo porównując TZP 5 mg (najniższa dostępna dawka) i DUL 4,5 mg (najwyższa dostępna dawka) uwzględniano by:

- dla TZP – pacjentów, którzy są leczeni zgodnie z algorytmem postępowania lub suboptymalnie (gdyż nie mieli możliwości eskalacji dawki w badaniu klinicznym),
- dla DUL – pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od dawki najwyższej niezależnie od rzeczywistej konieczności stosowania tak wysokiej dawki.

Takie porównanie nie odzwierciedlałoby zatem w sposób wiarygodny rzeczywistej praktyki.

[Redacted text block]

-
- Do bibliografii analizy ekonomicznej załączono stronę z tabelą z raportu z badania klinicznego SURPASS-4 zawierającą informację o wzroście (pozycja „SURPASS 4 Height”).
 - Zalecenia PTD pozycjonują inhibitory SGLT-2 jako leki pierwszego wyboru w przypadku wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Niemniej jednak, zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku, inhibitory SGLT-2 refundowane były wyłącznie u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi. Stąd przyjęto, że stosowane będą dopiero jako trzeci lek doustny.

Ogólnie, w celu określenia kosztów leków doustnych stosowanych wraz z agonistami GLP-1 konieczne było przyjęcie upraszczających założeń, gdyż brak jest danych o kombinacjach leków stosowanych przez pacjentów z populacji docelowej. Przyjęto zatem, że w pierwszej kolejności stosowane będą metformina oraz pochodne sulfonilomocznika i/lub inhibitory DPP-4, jako że ich wskazania refundacyjne nie zostały dodatkowo zawężone względem wskazań rejestracyjnych. Inhibitory DPP-4 zostały uwzględnione, pomimo iż były niedozwolone w badaniu SURPASS-4, w celu jak najlepszego odzwierciedlenia praktyki klinicznej.

Należy podkreślić, że założenia co do leków doustnych są jednakowe dla wszystkich porównywanych interwencji, zatem są to założenia nieróżnicujące i niewpływające na wnioskowanie.
 - W związku z aktualizacją danych kosztowych, wszystkie dane kosztowe zostały zmodyfikowane i zweryfikowane pod kątem spójności. W szczególności zaktualizowano tabele w rozdz. 3.7.1.6 i dodano przypisy wyjaśniające sposób określenia rocznych kosztów terapii. Ponadto, w załączonym dodatkowo pliku Excel (*Eli_Lilly_Mounjaro_T2DM_dane_kosztowe.xlsx*) zawarte są szczegółowe obliczenia.
 - W analizie podstawowej przyjęto podejście pozwalające na określenie czasu terapii w sposób możliwie bliski zaleceniom klinicznym (zalecenia NICE oraz zalecenia PTD). Tak określony czas terapii skutkuje bardziej precyzyjnym określeniem kosztów terapii agonistami GLP-1 niż arbitralnie określony czas trwania terapii. Ponadto, przyjęte podejście pozwala uchwycić korzyści związane z wyższą efektywnością leczenia TZP w zakresie kontroli glikemii, przekładającą się na dłuższy czas terapii. W przypadku analizy wrażliwości testowano alternatywne podejście uwzględniające arbitralnie określony czas terapii. Czas ten określono zgodnie z założeniami innych analiz dla agonistów receptora GLP-1 (analizy dla Ozempic, Rybelsus i Suliqua). Odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych analiz wrażliwości, gdyż miałyby one charakter sztuczny i niezależnie od przyjętego podejścia prowadziłyby do mniej wiarygodnych wyników niż te wynikające z podejścia przyjętego w analizie podstawowej.
 - Adherencja do leczenia została uwzględniona w sposób pośredni w danych o efektywności terapii – parametry te odzwierciedlają zachowanie pacjentów w badaniu klinicznym. Aspekt ten nie jest natomiast uwzględniony w danych kosztowych, co stanowi jednak podejście konserwatywne.

Przerywanie z powodu działań niepożądanych nie zostało uwzględnione ze względu na strukturę modelu obliczeniowego. Należy jednak odnotować, że podobne podejście stosowano również w innych analizach dla agonistów GLP-1 ocenianych przez AOTMiT. Co więcej jak wskazano wyżej, w niniejszej analizie dokonano znacznie bardziej precyzyjnego podejścia do modelowania czasu terapii niż w innych analizach, gdzie czas ten określano w sposób arbitralny.
 - Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych nie zostały uwzględnione ze względu na strukturę modelu i przewidywany minimalny wpływ na wyniki. Zgodnie z

wynikami analizy klinicznej, istotną statystycznie różnicę w częstości występowania działań niepożądanych względem SEM (w badaniu SURPASS-2) stwierdzono dla biegunki, zmniejszenia apetytu oraz reakcji w miejscu wkłucia. Zdarzenia te nie mają charakteru zdarzeń kosztochłonnych, stąd ich pominięcie nie wpływa na wnioskowanie w analizie.

- Koszty leków doustnych stosowanych dodatkowo do TZP, SEM i DUL są jednakowe. W związku z aktualizacją danych kosztowych, wszystkie dane kosztowe zostały zmodyfikowane i zweryfikowane pod kątem spójności.
- W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości losowano wartości z rozkładu normalnego dla charakterystyk początkowych, parametrów efektywności, kosztów leczenia powikłań, użyteczności stanów zdrowia oraz współczynników w równaniach ryzyka wykorzystywanych do modelowania parametrów klinicznych w długim horyzoncie (informację tę uzupełniono również w opisie analizy ekonomicznej).
- W związku z aktualizacją danych wejściowych, wszystkie wyniki zostały ponownie zweryfikowane.

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

- Dotyczy założeń analizy dotyczących oszacowania populacji docelowej

Odp.:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono wprost w odniesieniu do definicji tejże populacji. Zastosowano przy tym metodykę zbliżoną do podejścia w innych ocenianych przez Agencję analizach dla agonistów GLP-1 i inhibitorów SGLT-2. Analiza zawiera zatem „oszacowanie populacji docelowej tj. liczby osób spełniających kryteria refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z rozpatrywanym wnioskiem”.
- Po przeprowadzeniu oszacowania liczebności populacji docelowej, w kolejnym kroku, w ramach tej populacji określono rozpowszechnienie agonistów SEM i DUL, a więc terapii, które będą częściowo zastępowane przez TZP. W tym kroku wykluczono zatem IGlarLixi z grupy potencjalnie zastępowanych terapii. Jak wskazano w uzasadnieniu, IGlarLixi, choć jest stosowany u pacjentów należących do populacji docelowej, jest jednak stosowany na dalszym etapie leczenia.

- Dotyczy określenia liczby pacjentów dla TZP

Odp.:

[Redacted content]

- Dotyczy uwag dodatkowych do analizy wpływu na budżet

Odp.:

- W związku z aktualizacją danych kosztowych, wszystkie dane kosztowe w raporcie wpływu na budżet zostały zmodyfikowane i zweryfikowane pod kątem spójności.
- Raport interaktywny stanowił poszerzenie raportu „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” opublikowanego w formie dokumentu pdf. W szczególności raport interaktywny zawierał bardziej aktualne dane dot. struktury wiekowej pacjentów z cukrzycą (dane za 2019 r.), które wykorzystano w analizie. Dane te w formie surowej zestawiono w pliku obliczeniowym (arkusz Populacja wiersze 127-146, kolumny B-H). Dla porównania, dane za wcześniejszy rok (niewykorzystane w analizie) dostępne są w raporcie NFZ w wersji pdf (Wykres 2.1 na str. 13).

V. Bibliografia

- Dotyczy danych bibliograficznych wykorzystanych w publikacji

Odp.:

- Załączono wskazane w piśmie pozycje bibliograficzne.
- Załączono przegląd użyteczności do bibliografii analizy ekonomicznej.

Dotyczy prośby o aktualizację danych kosztowych

Odp.:

- Analizy ekonomiczna i wpływu na budżet zaktualizowano zgodnie z obwieszczeniem z dnia 17 czerwca 2025 r., danymi NFZ za okres do maja 2025 r., komunikatem DGL z dnia 28.07.2025 r. oraz danymi o kontraktach według stanu na dzień 5.08.2025 r.