



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją

leku **Mounjaro (tirzepatyd)**

we wskazaniu:

cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Analiza weryfikacyjna

DIPOTM.423.3.1.2025

Data ukończenia: 8 października 2025

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly, Novo Nordisk).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly, Novo Nordisk.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DPP-4	dipeptydylopeptydaza 4 (dipeptidyl peptidase-4)
DUL	dulaglutyd
EE	(<i>efficacy estimand</i>)
eGFR	szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSG	stężenie glukozy we krwi na czczo (Fasting Serum Glucose)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GIP	glukozozależny polipeptyd insulinowy (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)
GLP-1 RA	agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (glucagon like peptide-1 receptor agonist)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (Global Trade Item Number)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MACE	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (major adverse cardiac events)
MASH	stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)
MD	mediana różnic (median difference)
MD	różnica średnich (mean difference)
MTC	raka rdzeniasty tarczycy (medullary thyroid cancer)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (Network Meta-Analysis)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OAD	doustne leki hipoglikemiczne (oral antidiabetic drugs)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QW	raz w tygodniu
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEM	semaglutyd
SGLT2i	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (sodium-glucose transport 2 inhibitors)
SMBG	samodzielna kontrola glikemii (self-monitoring of blood glucose)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRE	(treatment regimen estimand)
TZP	tirzepatyd
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny.....	16
3.1. Technologia wnioskowana	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	30
4. Ocena analizy klinicznej.....	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.1.2. Ocena badań	39
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności.....	41
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	50
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	53
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	54
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2. Wyniki analizy progowej	58
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	60
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	62
6. Ocena analizy wpływu na budżet	63
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	63
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	63
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	65
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	65
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	67
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	69

7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	71
8.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	74
9.	Źródła	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

20 lipca 2025 r.

PLR.4500.202.2025.5.EBI,
PLR.4500.203.2025.5.EBI,
PLR.4500.204.2025.5.EBI,
PLR.4500.1633.2025.2.EBI,
PLR.4500.1634.2025.2.EBI,
PLR.4500.1635.2025.3.EBI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

- Mounjaro KwikPen (tirzepatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973208,
- Mounjaro KwikPen (tirzepatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973215,
- Mounjaro KwikPen (tirzepatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 7,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973222,
- Mounjaro KwikPen (tirzepatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973239,
- Mounjaro KwikPen (tirzepatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 12,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973246,
- Mounjaro KwikPen (tirzepatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973253.

- Wnioskowane wskazanie:

Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

-

Grupa limitowa:

- nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

- 2,5 mg, GTIN: 05907677973208: zł
- 5 mg, GTIN: 05907677973215: zł
- 7,5 mg, GTIN: 05907677973222: zł
- 10 mg, GTIN: 05907677973239: zł
- 12,5 mg, GTIN: 05907677973246: zł
- 15 mg, GTIN: 05907677973253: zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Holandia

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 18A,

02-092 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Mounjaro KwikPen (tirzepatyd) w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, w dawkach 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg i 15 mg, we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Mounjaro jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskodawca nie zaproponował mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS).

Ustalona kategoria refundacyjna oraz poziom odpłatności nie budzą zastrzeżeń. Uwagi do założeń dot. utworzenia nowej grupy limitowej przedstawiono w rozdziale 6.3.1 AWA.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Mounjaro

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Mounjaro 2,5 mg, 1 wstrz.						
Mounjaro 5 mg, 1 wstrz.						
Mounjaro 7,5 mg, 1 wstrz.						
Mounjaro 10 mg, 1 wstrz.						
Mounjaro 12,5 mg, 1 wstrz.						
Mounjaro 15 mg, 1 wstrz.						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu 2 mają powikłania sercowo-naczyniowe, zwłaszcza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji. Choć cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

[Źródło: AWA OT.423.0.9.2024]

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał semaglutyd oraz dulaglutyd w podaniu podskórnym jako stosowane z lub bez innych leków hipoglikemizujących. Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, opinię Eksperta oraz status refundacyjny leków, analitycy Agencji uznają wybór komparatorów za prawidłowy.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej w ramach intensyfikacji leczenia hipoglikemicznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych wskazują na zasadność stosowania inhibitorów SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1 (w tym semaglutylu oraz dulaglutylu), natomiast u pacjentów z otyłością preferuje się zastosowanie agonistów GLP-1 lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (obowiązującym od dnia 1.10.2025 r.) zarówno floszyny (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna), jak i agoniści GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) są lekami refundowanymi. Wskazanie refundacyjne floszyn obejmuje pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący (kanagliflozyna – co najmniej 2 leki), z HbA1c $\geq 7\%$ (kanagliflozyna $\geq 7,5\%$) oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w tym 1 z czynników ryzyka obejmuje otyłość), natomiast semaglutyd oraz dulaglutyd są finansowane we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego, obejmującego pacjentów z cukrzycą typu 2 z występującą równocześnie otyłością oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Powyższe założenia są spójne z opinią eksperta klinicznego, który jako aktualnie stosowane technologie we wnioskowanym wskazaniu wskazał semaglutyd (stosowany u większości pacjentów) oraz dulaglutyd.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie jednego Eksperta – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej (prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec). Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W opinii Eksperta udostępnianie kolejnych innowacyjnych leków w cukrzycy typu 2, takich jak tirzepatyd, umożliwiłoby zapewnienie optymalnego dostępu pacjentów do leczenia. Liczebność populacji docelowej według oszacowań własnych Eksperta wynosi ok. 90-100 tys. osób.

Jako istotne punkty końcowe w rozpatrywanej populacji pacjentów wskazuje się kontrolę glikemii, redukcję masy ciała oraz efekty sercowo-naczyniowe (MACE i jego składowe), z minimalną istotną klinicznie różnicą dla kontroli glikemii: 0,5%, dla redukcji masy ciała: 5%. Zgodnie z wytycznymi ADA 2015 wskazuje się, że redukcja w zakresie 5-15% powinna być jednym z celów terapeutycznych w cukrzycy typu 2.

Jako aktualnie stosowane technologie Ekspert wymienia: semaglutyd (stosowany przez ok. 75% pacjentów) oraz dulaglutyd (stosowany przez ok. 25% pacjentów). Ekspert zwraca uwagę, że oba leki zostały ujęte w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium RP. Wśród proponowanych rozwiązań wskazuje się zniesienie ograniczeń we wskazaniach refundacyjnych, w szczególności w zakresie BMI i poziomu HbA1c, w celu umożliwienia pacjentom skorzystania w terapii jak najwcześniej. Wśród potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii Ekspert wymienia zwiększenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii u pacjentów stosujących tirzepatyd w skojarzeniu z lekiem pobudzającym wydzielanie insuliny lub z insuliną. Ponadto, Ekspert zwraca uwagę na konieczność zachowania ostrożności przy stosowaniu tirzepatytu u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki i ciężką chorobą układu pokarmowego. Wśród zagrożeń związanych ze stosowaniem TZP wskazuje się ryzyko dzielenia dawek leku w przypadku jego wyższych dawek. Ekspert zwraca uwagę, że z leczenia mogą szczególnie skorzystać pacjenci z wyższym BMI. Odnosząc się do możliwości zamiany terapii GLP-1 na Mounjaro u pacjentów z cukrzycą typu 2, Ekspert podkreśla, że wytyczne kliniczne nie zawierają rekomendacji w tym zakresie a ewentualna zmiana terapii z analogów GLP-1 na GIP/GLP-1 powinna być decyzją indywidualną i wymagałaby dodatkowego monitorowania pacjenta w okresie dostosowywania dawki w celu doboru odpowiedniej terapii TZP i obserwacji pod kątem wystąpienia działań niepożądanych bądź konieczności przerwania terapii.

Odnosnie zalecanej dawki TZP, wskazuje się, że zgodnie z ChPL leczenie tirzepatydem należy rozpocząć od dawki 2,5 mg w celu jej stopniowego dostosowywania i monitorowania działań niepożądanych. Dawka podtrzymująca (5 mg, 10 mg, 15 mg) uzależniona jest od indywidualnych celów terapeutycznych pacjenta, z uwzględnieniem tolerancji leku. Odnosząc się natomiast do czasu trwania leczenia, Ekspert wskazuje, że cukrzyca jest chorobą przewlekłą i tirzepatyd, podobnie jak inne leki stosowane w terapii cukrzycy, powinien być stosowany tak długo jak jest on skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjenta.

W ocenie Eksperta tirzepatyd cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa a najczęściej występujące działania niepożądane, zwykle o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, są związane z przewodem pokarmowym i mają charakter przemijający. Równocześnie Ekspert nie wskazuje grup pacjentów, u których leczenie TZP jest przeciwwskazane. W kontekście informacji zawartych w dokumentacji rejestracyjnej FDA odnoszącej się do profilu bezpieczeństwa leku (potencjalne ryzyko rozwoju guzów tarczycy, w tym raka rdzeniastego tarczycy), Ekspert wskazuje, że EMA analizując dostępne dane kliniczne dla tirzepatytu nie zdecydowała się uwzględnić ich w charakterystyce w zakresie środków ostrożności i specjalnych ostrzeżeń.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocena efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki:

- 1 badania z randomizacją: SURPASS-2,
- 1 badania RWE: Anson 2024,

- przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową, w tym trzech dostępnych w formie ogólnodostępnych publikacji pełnotekstowych (Ayesh 2024, Caruso 2023, Karagiannis 2023) oraz

W analizie nie uwzględniono natomiast wyników badania SURPASS-4, które zostało włączone do AKL Wnioskodawcy a które nie spełnia kryteriów włączenia ze względu na przyjęty komparator (insulina glargine).

Skuteczność kliniczna

Wyniki badania SURPASS-2 po 40 tygodniach obserwacji wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatytu względem semaglutynu w zakresie:

- kontroli glikemii – dla następujących punktów końcowych:
 - redukcja stężenia HbA1c względem wartości wyjściowych – korzystny efekt terapeutyczny zaobserwowano dla wszystkich dawek TZP (5, 10 i 15 mg), przy czym największą redukcją zaobserwowano w przypadku najwyższej dawki, tj. 15 mg. Nie osiągnięto natomiast IS różnic pomiędzy TZP a SEM w przeprowadzonej analizie w podgrupach ze względu na wyjściowe stężenie HbA1c ($\leq 8,5\%$ i $> 8,5\%$);
 - odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,0\%$ oraz odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$ – IS różnice dla wszystkich dawek TZP (estymand EE) lub dla dawek 10 i 15 mg (estymand TRE);
 - odsetek pacjentów z HbA1c $< 5,7\%$ – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
 - zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FSG) względem wartości wyjściowych – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
 - zmiana średniej 7-punktowej samodzielnej kontroli glikemii (SMBG) względem wartości wyjściowych – w odniesieniu do całkowitej średniej dziennej IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
- redukcji masy ciała – dla następujących punktów końcowych:
 - zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych – IS różnice dla wszystkich dawek TZP, przy czym największą redukcję masy ciała zaobserwowano u pacjentów stosujących najwyższą dawkę TZP, tj. 15 mg;
 - odsetek pacjentów z $\geq 5\%$ utratą masy ciała – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
 - odsetek pacjentów z $\geq 10\%$ utratą masy ciała – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
 - odsetek pacjentów z $\geq 10\%$ utratą masy ciała – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
- jakości życia:
 - zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg IWQOL-Lite-CT – wynik całkowity IS różnice dla dawek TZP 10 i 15 mg; dla poszczególnych domen różnice IS odnotowano dla dawek TZP 10 i 15 mg (domena fizyczna), dla wszystkich dawek TZP (domena funkcjonalności fizycznej), dla dawki TZP 15 mg (domena psychospołeczna);
Nie odnotowano natomiast IS różnic w jakości życia ocenianej wg skal EQ VAS oraz EQ-5D-5L (UK).
- złożonych punktów końcowych:
 - odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$, $\geq 10\%$ redukcja masy ciała bez klinicznie istotnego (stężenie glukozy we krwi < 54 mg/dl) lub poważnego epizodu hipoglikemii – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
 - odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$ oraz z $\geq 5\%$ redukcją masy ciała – IS różnice dla wszystkich dawek TZP (estymand EE);
- poprawy parametrów lipidowych:
 - zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości wyjściowych – IS różnice dla wszystkich dawek TZP.

Skuteczność praktyczna

Wyniki badania Anson 2024, uzyskane w 12-miesięcznym okresie obserwacji, dla porównania TZP vs SEM wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia neuropatii cukrzycowej, 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 jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki metaanaliz sieciowych

Wyniki metaanalizy sieciowej Ayesh 2024 wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatyd w dawce 15 mg nad semaglutydem (w dawkach: 2 mg, 1 mg oraz 0,5 mg) oraz dulaglutydem (w dawkach: 1,5 mg oraz 0,75 mg) w zakresie redukcji HbA1C. Tirzepatyd w niższych dawkach (10 i 5 mg) wykazał natomiast przewagę nad semaglutydem (w dawkach: 1 mg oraz 0,5 mg) oraz dulaglutydem (w dawkach: 1,5 mg oraz 0,75 mg). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki metaanalizy sieciowej Caruso 2023 wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatyd w dawce 15 oraz 10 mg nad semaglutydem (w dawce 2 mg) oraz dulaglutydem (w dawkach: 1,5 mg oraz 0,75 mg) w zakresie redukcji HbA1C. Tirzepatyd w najniższej dawce (5 mg) wykazał istotną statystycznie przewagę wyłącznie nad dulaglutydem w obu ocenianych dawkach (4,5 mg i 3 mg). Wyniki dla skuteczności mierzonej redukcją masy ciała wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatyd we wszystkich ocenianych dawkach nad semaglutydem oraz dulaglutydem.

Wyniki metaanalizy sieciowej Karagiannis 2023 wskazują, że w zakresie redukcji HbA1C jedynie tirzepatyd w dawce 15 wykazał istotną statystycznie przewagę nad semaglutydem (w dawce 2 mg). Tirzepatyd we wszystkich ocenianych dawkach wykazał przewagę nad semaglutydem (w dawkach 1 mg i 0,5 mg). Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała u pacjentów leczonych tirzeptydem w dawce 15 mg względem chorych leczonych semaglutydem, niezależnie od dawki. Tirzepatyd w dawce 10 mg wykazał istotną statystycznie przewagę nad semaglutydem w dawce 1 mg i 0,5 mg, a tirzepatyd w dawce 5 mg – nad semaglutydem w dawce 0,5 mg.

**Ograniczenia wnioskowania**

Należy podkreślić, że żadne z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej jak i praktycznej nie obejmowało populacji pacjentów w pełni zgodnej z wnioskowaną (populacja badania SURPASS-2 mniej obciążona względem populacji wnioskowanej - najważniejsze rozbieżności dotyczyły liczby wcześniej stosowanych OAD, wyjściowego poziomu HbA1c oraz obecności powikłań sercowo-naczyniowych; z kolei metaanalizy sieciowe zostały przeprowadzone w oparciu o wyniki PS do których włączano szeroką populację chorych z cukrzycą typu 2). Główne badania kliniczne (RCT) dla TZP (SURPASS-2) było ukierunkowane na ocenę

zastępczych punktów końcowych (surogatów), tj. zmianę poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych. Długość okresu leczenia w RCT SURPASS-2 wynosił 40 tyg., natomiast w praktyce terapia może być stosowana dłużej.

Znaczące ograniczenie wiarygodności wnioskowania na temat efektywności klinicznej TZP stanowi fakt wykorzystania w AKL [REDACTED].

Pozostałe ograniczenia wynikają z: braku badań pierwotnych o wysokiej wiarygodności (RCT) porównujących skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tirzepatyd z dulaglutydem; dostępne dane w tym zakresie stanowią wyłącznie wyniki metaanaliz sieciowych; brak danych klinicznych w zakresie wpływu leczenia TZP na „twarde” punkty końcowe, tj. zdarzenia sercowo-naczyniowe, heterogeniczności badań pierwotnych stanowiących dane wejściowe do metaanaliz sieciowych.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa tirzepatyd została przeprowadzona głównie w oparciu o wyniki RCT SURPASS-2 oraz wyniki [REDACTED].

W badaniu SURPASS-2, w 40-tygodniowym okresie obserwacji, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP a SEM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym ogółem, zgonów, zapalenia trzustki a także hipoglikemii (w tym poważnej hipoglikemii). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie większa w grupie pacjentów otrzymujących tirzepatyd w porównaniu do grupy otrzymującej SEM; najczęstszym SAE we wszystkich grupach było zapalenie płuc w przebiegu COVID-19. W grupie TZP istotnie wyższy był również odsetek AE prowadzących do zaprzestania leczenia (dot. TZP w dawkach 10-15 mg).

Najczęściej raportowanymi AE były zdarzenia dotyczące układu pokarmowego (nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmniejszenie apetytu i ból brzucha); dla większości z nich nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP a SEM. Istotnie większą częstość występowania raportowano w przypadku biegunki (dla porównania TZP 10 mg vs SEM) oraz zmniejszenia apetytu (dla porównania TZP 15 mg vs SEM). Ponadto w grupach otrzymujących TZP znamienne wyższe było ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wkłucia.

Informacje na podstawie innych źródeł

W dokumentacji rejestracyjnej FDA (*label*) dla produktu leczniczego Mounjaro wskazuje się, że tirzepatyd powoduje guzy wywodzące się z komórek C tarczycy u szczurów. Równocześnie wskazuje się, że znaczenie tych obserwacji u ludzi nie zostało ustalone. Niemniej jednak, wśród przeciwwskazań do leczenia, wymienia się osobistą lub rodzinną historię raka rdzeniastego tarczycy (MTC) lub występowanie zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2). Podkreśla się, że personel medyczny powinien poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku MTC oraz o objawach guzów tarczycy. W kontekście powyższego należy zwrócić uwagę na odmienne podejście EMA do kwestii bezpieczeństwa terapii. Dokumentacja rejestracyjna EMA (ChPL) nie zawiera szczegółowych informacji w tym zakresie. Należy również podkreślić rozbieżność podejścia w określeniu przeciwwskazań do leczenia – w ChPL EMA nie wymienia się grup pacjentów wskazanych przez FDA. W ChPL uwzględniono wyłącznie informację o wynikach badań przedklinicznych wskazujących na zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju nowotworów tarczycy z komórek C (gruczolaków i raków) we wszystkich dawkach w porównaniu z kontrolą. Równocześnie wskazuje się, że znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane.

Niemniej jednak pojawiają się doniesienia wskazujące na zwiększone prawdopodobieństwa rozwoju nowotworów tarczycy u pacjentów stosujących leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (m.in. analiza przeprowadzona na podstawie danych bazy FAERS za okres 2004 – 2024).

Biorąc pod uwagę powyższe, konieczne jest potwierdzenie profilu bezpieczeństwa tirzepatyd w obserwacjach długoterminowych oraz zasadnym wydaje się monitorowanie pacjentów pod kątem potencjalnego rozwoju raka rdzeniastego tarczycy.

Analiza ekonomiczna

Opierając się na istotnych statystycznie różnicach wynikających z analizy klinicznej dla porównania tirzepatydu (TZP) z semaglutylem (SEM) oraz dulaglutylem (DUL), Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. TZP porównano z SEM i DUL, zgodnie z założeniem o intensyfikacji leczenia (niskie dawki z niskimi, pośrednie z pośrednimi, wysokie z wysokimi):

- TZP 5 mg vs SEM 0,5 mg,
- TZP 10 mg vs SEM 1 mg,
- TZP 15 mg vs SEM 1 mg,
- TZP 5 mg vs DUL 1,5 mg,
- TZP 10 mg vs DUL 3 mg,
- TZP 15 mg vs DUL 4,5 mg.

TZP 2,5 mg, 7,5 mg i 12,5 mg, w związku z tym, że stanowią dawki przejściowe TZP, nie były przedmiotem analizy ekonomicznej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie tirzepatydu (TZP) w miejsce semaglutylu (SEM) i dulaglutylu (DUL) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany w analizie podstawowej ICUR, z perspektywy NFZ, dla porównania:

- TZP 5 mg vs SEM 0,5 mg wyniósł 165,1 tys. zł / QALY,
- TZP 10 mg vs SEM 1 mg wyniósł 183 tys. zł/QALY,
- TZP 15 mg vs SEM 1 mg wyniósł 164,5 tys. zł/QALY.
- TZP 5 mg vs DUL 1,5 mg wyniósł 139,2 tys. zł/QALY,
- TZP 10 mg vs DUL 3 mg wyniósł 130 tys. zł/QALY,
- TZP 15 mg vs DUL 4,5 mg wyniósł 151,5 tys. zł/QALY.

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej przedstawiano w rozdziale 5.2.1 AWA.

Wyniki analizy ekonomicznej należy interpretować mając na uwadze liczne ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania. Do głównych źródeł niepewności należy m.in.

- wykorzystanie danych [redacted] do głównych założeń dot. efektywności terapii;
- w przypadku braku danych dla danego parametru w [redacted] zastosowano podejście polegające na uwzględnieniu wyników dla [redacted]
- brak danych długoterminowych dotyczących efektywności terapii – konieczność ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji w badaniach klinicznych;
- założenie bazujące na konieczności intensyfikacji leczenia do insuliny bazowej, gdy poziom HbA1c osiągnie wartość powyżej 7,5% (ograniczona przejrzystość modelu oraz utrudniona interpretację wyników m.in. w kontekście praktyki klinicznej)
- brak uwzględnienia założenia dotyczącego możliwości zastosowania bardziej złożonych strategii terapeutycznych, w tym dodania insuliny bazalnej do terapii agonistami GLP-1 (w tym tirzepatydu) w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia;
- brak aktualizacji przeglądu użyteczności wykonanego na rzecz modelu globalnego;
- ograniczona możliwość weryfikacji modelu ekonomicznego PRIME T2D, stanowiącego model centralny w formie platformy internetowej – zbyt późne udostępnienie pełnej zawartości i funkcjonalności modelu PRIME T2D (po zakończeniu prac analitycznych nad AWA).

Więcej ograniczeń analizy przedstawiono w rozdziale 5.3.1 AWA.

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Semaglutyd (Ozempic) i dulaglutyd (Trulicity), uznane za komparatory dla tirzepatydu (Mounjaro) podlegają refundacji w tożsamym wskazaniu co wnioskowane. Należy jednak wskazać, iż obie substancje były uprzednio kilkakrotnie przedmiotem oceny Agencji, przy czym analizy te dotyczyły odmiennie zdefiniowanych populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Mając powyższe na uwadze odstąpiono od porównania wyników analiz dla TZP i komparatorów.

[REDAKOWANE] to nie uwzględnienie tego faktu w oszacowaniach analizy ekonomicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę nie wpływa w istotny sposób na wnioskowanie wynikające z tej analizy.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Refundacja wnioskowanej technologii będzie się wiązać ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o 254,64 mln zł w I roku finansowania oraz o 775,68 mln zł w II roku finansowania technologii. Wzrost wydatków z perspektywy wspólnej – płatnika i pacjenta – oszacowano na 354,12 mln zł i 1 078,69 mln zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie 6 wydanych rekomendacji refundacyjnych – 3 pozytywne (HAS 2024, SMC 2024 (aktualizacja 2025), NICE 2023 (aktualizacja 2025)) oraz 3 negatywne (PBAC 2023, PBAC 2023, G-BA/IQWiG 2024). Należy przy tym podkreślić, że żadna ze zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się dokładnie do wnioskowanej populacji, obejmując populację szerszą niż wnioskowana.

Ponadto zidentyfikowano 2 trwające procesy na rzecz wydania rekomendacji refundacyjnych dla tirzepatytu w zbliżonym wskazaniu związanym z leczeniem cukrzycy typu 2: PBAC 2025 (odroczone wydanie rekomendacji) oraz CADTH 2025 (oczekuje na wydanie rekomendacji).

W rekomendacjach pozytywnych podkreślano głównie wykazane korzyści kliniczne w zakresie redukcji poziomu HbA1c oraz masy ciała dla tirzepatytu względem semaglutydu oraz insulinoterapii, natomiast w rekomendacjach negatywnych zwracano uwagę na fakt ograniczonej dostępności danych dotyczących twardych punktów końcowych, jak również brak efektywności kosztowej oraz konieczność obniżenia ceny leku.

Uwagi dodatkowe

Pismem z dnia 23 września 2025 roku (znak: PLR2.4504.828.2025.PT) Minister Zdrowia zwrócił się do Agencji z prośbą o przygotowanie dodatkowego scenariusza, w którym wskazanie refundacyjne uwzględnia nieskuteczność wcześniejszego leczenia innymi analogami GLP-1:

„Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi (w tym udokumentowana nieskuteczność min. 3-miesięcznego leczenia innym analogiem GLP-1³), z HbA1c $\geq$ 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq$ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub

2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub

3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:

- wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet,*
- dyslipidemia,*
- nadciśnienie tętnicze,*
- palenie tytoniu.”*

W wyniku przeprowadzonych oszacowań własnych Agencji, roczne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leku Mounjaro wynoszą od [REDAKOWANE] zł (wariant minimalny) do [REDAKOWANE] zł (wariant maksymalny). Szczegóły dotyczące przyjętych założeń oraz istotnych ograniczeń przeprowadzonych oszacowań przedstawiono w rozdziale 6.3.2 AWA.

³ rozumiane jako min. 3-miesięczny okres leczenia dawką docelową

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	• Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973208 • Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973215 • Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 7,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973222 • Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973239 • Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 12,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973246 • Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973253
Kod ATC	A10BX16 grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny
Droga podania	podanie podskórne (wstrzyknięcie)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tirzepatyd jest długo działającym agonistą receptorów GIP i GLP-1, cechuje się wobec nich wysokim stopniem selektywności oraz powinowactwem. Działanie tirzepatytu na receptory GIP jest podobne do działania naturalnego hormonu GIP. Działanie tirzepatytu na receptory GLP-1 jest słabsze w porównaniu z naturalnym hormonem GLP-1. Obydwa receptory występują na komórkach wewnątrzwydzielniczych α i β trzustki, komórkach mózgu, serca, naczyń krwionośnych, komórkach układu immunologicznego (leukocytach), jelita i nerki. Receptory GIP występują także na adipocytach. Ponadto zarówno receptory GIP, jak i GLP-1 wykazują ekspresję w obszarach mózgu ważnych w regulacji łaknienia.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA_{1c} \geq 7,5\%$, 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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt leczniczy Mounjaro jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych: • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. <u>Kontrola masy ciała</u> Produkt leczniczy Mounjaro jest wskazany w uzupełnieniu diety o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała, w tym utraty i utrzymania masy ciała, u osób dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym: • ≥ 30 kg/m² (otyłość) lub • od ≥ 27 kg/m² do <30 kg/m² (nadwaga) z współistniejącą co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba układu sercowo-naczyniowego, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2).
Status leku sierociego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs)

Źródło: ChPL Mounjaro

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD): <https://ptdiab.pl>;
- Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. *International Diabetes Federation*, IDF): <https://idf.org>;
- Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. *European Association for the Study of Diabetes*, EASD): <https://www.easd.org>;
- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*, ESC): <https://www.escardio.org>;
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. *American Diabetes Association*, ADA): <https://diabetes.org>;
- American College of Physicians: <https://www.acponline.org>;
- American Association of Clinical Endocrinologists: <https://www.aace.com>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk>;
- Australian Diabetes Society: <https://diabetessociety.com.au>.

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.08.2025 r. Uwzględniono najbardziej aktualne wytyczne praktyki klinicznej (za punkt odcięcia przyjęto datę rejestracji ocenianej interwencji – 2022 r.).

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano następujące dokumenty wytycznych praktyki klinicznej obejmujące zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego we wnioskowanym wskazaniu:

- polskie:
 - Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2025 r.;
- międzynarodowe:
 - Wytyczne dotyczące leczenia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2023 r.;
 - Wytyczne postępowania z hiperglikemią w cukrzycy typu 2 – konsensus Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (EASD) z 2022 r.;
- krajowe:
 - Standardy postępowania w cukrzycy Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) z 2025 r.;
 - Wytyczne kliniczne dotyczące nowych metod leczenia farmakologicznego u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 *American College of Physicians* (ACP) z 2024 r.;
 - Australijskie wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w cukrzycy *Australian Diabetes Society* (ADS) z 2024 r.
 - Brytyjskie wytyczne postępowania u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z 2022 r.;

Wytyczne krajowe i międzynarodowe zgodnie wskazują cel terapeutyczny jako osiągnięcie wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) u większości dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (PTD 2025, ADA 2025, ESC 2023, ADA/EASD 2022, NICE 2022), podkreślając przy tym konieczność indywidualizacji celu terapeutycznego. U młodszych pacjentów, z krótkim czasem trwania choroby i bez ryzyka hipoglikemii, można dążyć do niższych wartości HbA1c ($\leq 6,5\%$), natomiast u osób starszych, z wielochorobowością i ograniczoną przewidywaną długością życia, dopuszcza się mniej rygorystyczne cele (HbA1c 8,0-8,5%).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku leczenia cukrzycy typu 2 leczenie farmakologiczne opiera się w pierwszej kolejności na lekach doustnych – najczęściej metforminie. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca, rekomenduje się wczesne zastosowanie terapii skojarzonej, obejmującej metforminę oraz inhibitor SGLT2 (flozynę) i/lub agonistę receptora GLP-1.

Jeśli terapia pierwszego rzutu nie pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego w ciągu 3–6 miesięcy, należy rozważyć jej intensyfikację poprzez dodanie kolejnego leku. Wszystkie wytyczne rekomendują wybór terapii przy

uwzględnieniu chorób współistniejących u pacjenta, takich jak miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (CVD), przewlekła choroba nerek (CKD) czy niewydolność serca (HF).

Wytyczne zgodnie wskazują na priorytetowe stosowanie leków o udowodnionym działaniu sercowo-naczyniowym i nefroprotekcijnym, takich jak inhibitory SGLT2 i agoniści GLP-1. U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, plan leczenia powinien obejmować leki mające wpływ na redukcję ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. inhibitory SGLT2 i/lub agonistów receptora GLP-1) w celu kontrolowania glikemii i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od poziomu HbA1c i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danego pacjenta.

W przypadku pacjentów z nadwagą/otyłością preferowane są leki inkretynowe – agoniści GLP-1 lub podwójni agoniści GIP/GLP-1, ze względu na ich korzystny wpływ na masę ciała i parametry metaboliczne. (PTD 2025, ADA 2025)

Insulinoterapia jest wskazana w przypadku progresji choroby, bardzo wysokich wartości HbA1c (>10%) lub objawów hiperglikemii, po wykorzystaniu innych opcji terapeutycznych, w tym stosowanych podskórnym agonistów receptora GLP-1 lub GLP-1/GIP. Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie analogów insuliny ze względu na niższe ryzyko hipoglikemii.

Wytyczne ADA 2025 oraz PTD 2025 rekomendują łączenie insuliny z GLP-1 RA lub GIP/GLP-1 RA w celu zwiększenia skuteczności leczenia i redukcji masy ciała.

Tabela 3. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 [PTD 2025]

	Metformina	Inhibitory SGLT-2	Agonista receptora GLP-1	Agonista receptorów GIP/GLP-1	Inhibitory DPP-4	Pochodne sulfonilomocznika	Agonista PPAR-γ
Główny efekt/mechanizm	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Indukcja cukromoczu	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii	Zwiększenie wydzielania insuliny	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę
Siła działania hipoglikemizującego	Duża	Duża	Duża	Duża	Średnia	Duża	Duża
Korzystny efekt sercowo-naczyniowy		Tak ^{#A}	Tak [#]				
Korzystny efekt nerkowy		Tak	Tak [#]				↓
Insulina w osoczu	↓	↓	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↓
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔ lub ↑	↓	↓	↓ lub ↔	↔	↔
Cholesterol frakcji HDL	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑
Triglicerydy	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓
Masa ciała	↓ lub ↔	↓	↓↓	↓↓	↔	↑	↑
Ryzyko hipoglikemii	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zakażenia zewnętrznych narządów płciowych, odwodnienie, szczególnie u osób starszych	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotnie nie występują	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich
Przeciwwskazania	Zgodnie z aktualnym zapisem CHPL						

#Udowodniony dla niektórych leków z klasy, zgodnie z bieżąco publikowanymi wynikami badań z randomizacją.

^AW przypadku empagliflozyny i kanagliflozyny nie stwierdzono różnic w badaniach CVOT między dawkami odpowiednio 10 i 25 mg oraz 100 a 300 mg.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

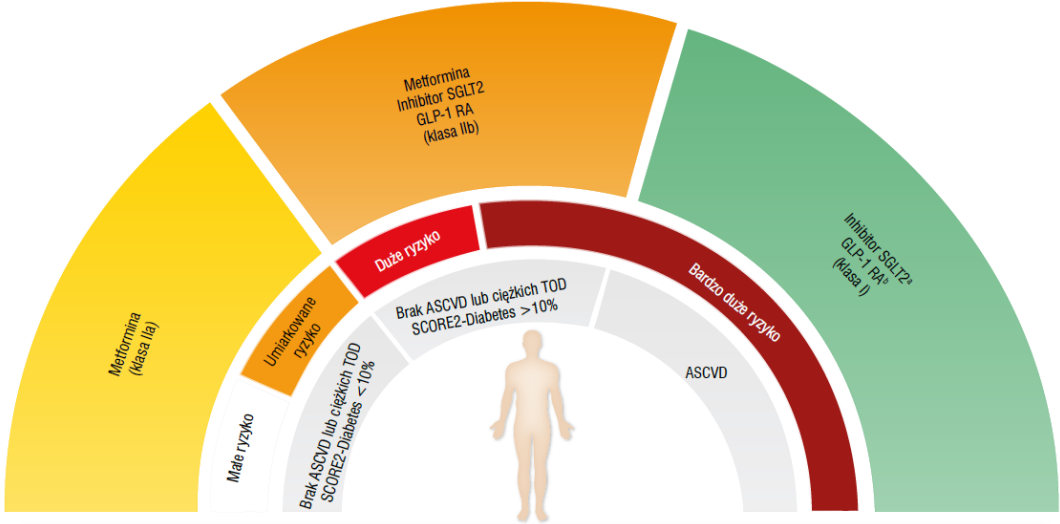
Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	polskie
PTD 2025 (Polska)	Polskie zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2025 r. <u>Określenie celów w leczeniu cukrzycy</u> - U osób z cukrzycą ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi $\leq 7,0\%$ (53 mmol/mol). [A] Cele dotyczące kontroli glikemii: - Cele ogólne: HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Cele indywidualne: ○ wartość HbA1c $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol): ▪ cukrzyca typu 1, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia; ▪ krótkotrwała cukrzyca typu 2 (< 5 lat); ▪ dzieci i młodzież – niezależnie od typu choroby, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia; ○ wartość HbA1c 8,0-8,5% (64-69 mmol/mol): ▪ osoby w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami makroangiopatycznymi i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi, gdy przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 10 lat; ○ wartość HbA1c $< 6,5\%$ (48 mmol/mol): ▪ u kobiet z cukrzycą przedciążową planujących ciążę, ○ wartość HbA1c $< 6,0\%$ (42 mmol/mol): ▪ w II i III trymestrze ciąży, jeżeli nie wiąże się to z większą częstością hipoglikemii. <u>Doustne leki przeciwhiperglykemiczne, iniekcijni agonści receptora GLP-1 oraz GIP/GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2</u> • Farmakoterapii cukrzycy typu 2 powinny towarzyszyć: kompleksowa, ustrukturyzowana edukacja, właściwe postępowanie żywieniowe, wsparcie psychologiczne i zaplanowana aktywność fizyczna. Wybór leków powinien uwzględniać wszystkie indywidualne cechy pacjenta, w tym jego priorytety, styl życia i zachowania zdrowotne, choroby współistniejące, motywację, zaburzenia poznawcze oraz aspekty socjalne. [E] • Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotektoryjny leków. [A] • Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglykemii (HbA1c $\geq 8,5\%$). [A] • Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA1c, należy dodać drugi lek przeciwhiperglykemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3-4 miesiące. [A] • U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. [A] • U pacjentów z niewydolnością serca należy preferować flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A] • U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka albo przewlekłą chorobą nerek należy rozważać zastosowanie obu grup leków (flozyn lub agonistów receptora GLP-1). Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami, i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A] • U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celów – glikemicznego, masy ciała oraz innych celów terapii wieloczynnikowej. [B] • Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą. [B] • Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji. [E] <u>Etapy leczenia cukrzycy typu 2:</u> 1. Rozpoczęcie terapii: • leczenie farmakologiczne może być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną; jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 oraz metforminę; • agonści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek; u pacjentów z niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1; u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka albo przewlekłą chorobą nerek należy rozważać zastosowanie obu grup leków; agonistów PPAR-g oraz saksagliptyny nie należy stosować u osób z niewydolnością serca; • skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach stosowania; • decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także przy nasilonej hiperglykemii (HbA1c $> 8,5\%$).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	U pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka w modelu skojarzonym powinien się znaleźć inhibitor SGLT-2 i/lub agonista receptora GLP-1. 2. Intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1, lub podwójnym agonistą receptorów GIP/GLP-1: - modyfikacja stylu życia i dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metformina lub inhibitor SGLT-2, lub lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1, lub podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1), lub pochodna sulfonilomocznika, lub agonista PPAR-g. Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszej kolejności zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego i przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta; - wczesna terapia skojarzona flozynami i/lub niektórymi agonistami receptora GLP-1, i/lub metforminą powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego; w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-g; - modyfikacja stylu życia i terapia trojlekowa lub czterolekowa z zastosowaniem leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: metformina, inhibitory SGLT2, agoniści receptora GLP-1, podwójny agonista receptora GIP/GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-g. Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach co na wcześniejszym etapie oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperglikemicznych. 3. Intensyfikacja leczenia poprzez zastosowanie insuliny. 4. Uproszczenie modelu leczenia przeciwhiperglikemicznego (simplifikacja). Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczeni farmakologicznie NA KAŻDYM ETAPIE LECZENIA NALEŻY DĄŻYĆ DO OSIĄGNIĘCIA INDYWIDUALNIE ZDEFINIOWANEGO CELU GLIKEMICZNEGO ORAZ MASY CIAŁA Edukacja i postępowanie behawioralne Miażdżycowa choroba CV, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, bardzo wysokie ryzyko CV związane z licznymi czynnikami ryzyka CV + Inhibitor SGLT-2 i/lub agonista receptora GLP-1 z lub bez metforminy Jeżeli HbA_{1c} powyżej celu Dodanie jednego, a następnie drugiego leku z innej klasy, która nie była dotąd stosowana: • metformina • agonista receptora GLP-1 • inhibitor SGLT-2 • podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1 • Inhibitor DPP-4 • PSM • TZD • insulina bazowa - Monoterapia lub terapia dwulekowa metforminą i/lub innym lekiem Jeżeli HbA_{1c} powyżej celu Dodanie jednego, a następnie drugiego leku z innej klasy, która nie była dotąd stosowana: • metformina • agonista receptora GLP-1 • inhibitor SGLT-2 • podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1 • inhibitor DPP-4 • PSM • TZD • insulina bazowa Jeżeli HbA_{1c} powyżej celu Insulina bazowa (o ile nie została wcześniej wdrożona) lub preparat złożony o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1, lub insulinoterapia złożona w terapii skojarzonej z lekami doustnymi albo agonistą receptora GLP-1 w postaci iniekcji

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami NA KAŻDYM ETAPIE LECZENIA NALEŻY DĄŻYĆ DO OSIĄGNIĘCIA INDYWIDUALNIE ZDEFINIOWANEGO CELU GLIKEMICZNEGO ORAZ MASY CIAŁA Edukacja i postępowanie behawioralne Miażdżycowa choroba CV, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, bardzo wysokie ryzyko CV związane z licznymi czynnikami ryzyka CV Dodaj inhibitor SGLT-2 lub agonistę receptora* GLP-1, o ile nie był wcześniej stosowany Kontynuacja terapii Jeżeli HbA_{1c} powyżej celu Jeżeli HbA_{1c} powyżej celu Dodanie jednego, a następnie drugiego leku z innej klasy, która nie była dotąd stosowana: • metformina • agonista receptora GLP-1 • inhibitor SGLT-2 • podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1 • inhibitor DPP-4 • PSM • TZD • insulina bazowa Rozważ dodanie jednego, a następnie drugiego leku z innej klasy, która nie była dotąd stosowana: • metformina • agonista receptora GLP-1 • inhibitor SGLT-2 • podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1 • inhibitor DPP-4 • PSM • TZD • insulina bazowa Jeżeli HbA_{1c} powyżej celu Insulina bazowa (o ile nie została wcześniej wdrożona) lub preparat złożony o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1, lub insulinoterapia złożona w terapii skojarzonej z lekami doustnymi lub agonistą receptora GLP-1 w postaci iniekcji Insulinoterapia w cukrzycy typu 2 i innych specyficznych typach cukrzycy • U osób z cukrzycą typu 2 preferowane są analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii. [A] • Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki β, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii. [B] INSULINOTERAPIA W CUKRZYCY TYPU 2 Kontynuuj podawanie leków o działaniu zapewniającym protekcję narządową Kontynuuj podawanie przeciwhiperglykemicznych leków doustnych (wg wskazań rejestracyjnych) Rozważ redukcję dawki PSM Zaprzestań stosowania PSM Wskazania do terapii insuliną (po wykorzystaniu działania przeciwhiperglykemicznego GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA) Insulina bazowa w dawce stopniowo optymalizowanej do docelowej glikemii na czczo z unikaniem hipoglikemii BAZA PLUS dodaj 1 iniekcję insuliny krótko-/szybkodziałającej do posiłku o największym wzroście glikemii BAZA BOLUS wielokrotne wstrzyknięcia insuliny doposiłkowej Jeżeli występują: hipoglikemie, zespół kruchości, zaburzenia poznawcze, demencja, trudności w realizacji złożonego schematu leczenia – rozważ uproszczenie terapii ZŁOŻONE PREPARATY INSULINY (W TYM MIESZANKI) Rozważ GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA, lub GLP-1RA/insulina bazowa FRC, jeśli dotychczas nie zastosowano Rozważ zastosowanie CGM Poziom dowodów: A - Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine Uniwersytetu w Oksfordzie. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jednoośrodkowej lub wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>B - Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru; dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control).</i> <i>C - Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: dowody z prób klinicznych z randomizacją z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki; dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną; dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.</i> <i>E - Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</i> <u>Konflikt interesów:</u> Deklaracja członków Zespołu ds. Zaleceń o potencjalnym konflikcie interesów dostępna jest na stronie internetowej: ptddiab.pl. <u>Źródło finansowania:</u> nie podano
międzynarodowe	
ESC 2023 (Europa)	Wytyczne kliniczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące leczenia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą z 2023 r. <u>Zalecenia dotyczące redukcji masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 z/bez choroby układu sercowo-naczyniowego</u> • Zaleca się, aby osoby z nadwagą lub otyłością dążyły do zmniejszenia masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli metabolicznej i ogólnego profilu ryzyka CVD. [I, A] • U pacjentów z nadwagą lub otyłością należy rozważyć zastosowanie leków obniżających poziom glukozy wpływających na masę ciała (np. GLP-1 RA) w celu jej zmniejszenia. [IIa, B] • Operację bariatryczną należy rozważyć u pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka z BMI ≥ 35 kg/m² ($\geq$stopień IIc), gdy powtarzalne i zorganizowane wysiłki polegające na zmianie stylu życia w połączeniu z lekami zmniejszającymi masę ciała nie skutkują utrzymującą się redukcją masy ciała [IIa, B] <u>Zalecenia dotyczące docelowych wartości glikemii u chorych na cukrzycę</u> • Zaleca się ścisłą kontrolę glikemii (HbA1c $<7\%$) w celu ograniczenia powikłań mikronaczyniowych. [I, A] • Zaleca się unikanie hipoglikemii, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. [I, B] • Zaleca się indywidualizację docelowych wartości HbA1c w zależności od chorób współistniejących, czasu trwania cukrzycy i przewidywanej długości życia. [I, C] • W celu długoterminowego zmniejszenia ryzyka CAD należy rozważyć ścisłą kontrolę glikemii, najlepiej stosując leki o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowym (tj. inhibitory SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna) lub GLP-1 RA (liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd). [IIa, B]  Ocena ryzyka u pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie obecności choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym/poważnego uszkodzenia narządowego i 10-letniej oceny ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą SCORE2-Diabetes Rysunek 1. Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowane w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie obecności choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym/poważnego uszkodzenia narządowego i oceny 10-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą SCORE2-Diabetes <u>Zalecenia dotyczące stosowania leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego</u> • Zaleca się priorytetowe traktowanie leków hipoglikemizujących o udowodnionych korzyściach ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz o udowodnionym bezpieczeństwie ze strony układu sercowo-naczyniowego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	w porównaniu z lekami bez udowodnionych korzyści ze stosowania układu sercowo-naczyniowego lub bez potwierdzonego bezpieczeństwa ze strony układu sercowo-naczyniowego. [I,C] - Inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących. [I,A] - U pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową zaleca się stosowanie GLP-1 RA o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących. [I, A] - Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć metforminę. [IIa,C] - Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową bez niewydolności serca, można rozważyć zastosowanie pioglitazonu. [IIb,B] <u>Zalecenia dotyczące stosowania leczenia hipoglikemizującego u chorych na cukrzycę typu 2 bez choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym lub poważnych uszkodzeń narządowych, w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego</u> - U pacjentów z cukrzycą typu 2 bez ASCVD lub ciężkich uszkodzeń narządowych* z małym lub umiarkowanym ryzykiem należy rozważyć leczenie metforminą w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. [IIa, C] - U pacjentów z cukrzycą typu 2 bez ASCVD lub uszkodzeń narządowych* obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem można rozważyć leczenie metforminą w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. [IIb, C] - U pacjentów z T2DM cukrzycą typu 2 bez ASCVD lub ciężkich uszkodzeń narządowych*, ale z obliczonym 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 10\%$, można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub GLP-1 RA w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. [IIb, C] *zdefiniowane jako: eGFR < 45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii; lub eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminuria (UACR 30–300 mg/g; stopień A2); lub białkomocz (UACR > 300 mg/g; stopień A3); lub obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej trzech różnych lokalizacjach (np. mikroalbuminuria [stadium A2] plus retinopatia plus neuropatia). <u>Kasa zaleceń:</u> I – zalecane/wskazane; IIa – należy rozważyć; IIb – można rozważyć; III – nie zaleca się. <u>Poziom dowodów:</u> A – metaanalizy, przeglądy systematyczne, wielokrotne badania RCT; B – pojedyncze RCT lub duże nierandomizowane badania kliniczne; C – konsensus opinii eksperckich, małe badania kliniczne lub badania retrospektywne. <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała konflikt interesów. <u>Źródło finansowania:</u> Grupa zadaniowa otrzymała pełne wsparcie finansowe od ESC, bez żadnego udziału sektora opieki zdrowotnej.
ADA/EASD 2022 (Stany Zjednoczone/ Europa)	Wytyczne postępowania z hiperglikemią w cukrzycy typu 2 – konsensus Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (EASD) z 2022 r. <u>Farmakoterapia w cukrzycy typu 2</u> - U osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD), należy zastosować leki o udowodnionej korzyści: analogi receptora GLP-1 – w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>, MACE) lub inhibitory SGLT2 – w celu redukcji MACE, niewydolności serca (ang. <i>heart failure</i>, HF) oraz poprawy funkcji nerek. - U osób z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 20 ml/min na 1,73m² i UACR $> 3,0$ mg/mmol (> 30 mg/g) należy zastosować SGLT2i o udowodnionej korzyści w zapobieganiu MACE, niewydolności serca i poprawie funkcjonowania nerek. Jeśli takie leczenie nie jest dobrze tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć leczenie agonistą receptora GLP-1 o udowodnionej korzyści w zapobieganiu MACE, które kontynuować do czasu, gdy wskazane jest leczenie nerkozastępcze. - U osób z niewydolnością serca należy stosować inhibitor SGLT2. - U osób bez rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. wiek ≥ 55 lat, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria), można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej korzyści w zapobieganiu MACE lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej korzyści w zapobieganiu MACE, niewydolności serca i poprawie funkcjonowania nerek. - U osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, decyzja o zastosowaniu agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 powinna być podjęta niezależnie od stosowania metforminy (<i>background therapy</i>). - U osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, decyzję o leczeniu agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT2 powinna być niezależna od wyjściowego HbA1c. - W przypadku osób starszych wybór leków w celu poprawy funkcjonowania serca i nerek nie powinien się różnić od wyboru leków w innych grupach wiekowych. - U młodszych osób z cukrzycą (< 40 lat) należy rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej. - U kobiet w wieku reprodukcyjnym ważne jest doradztwo w zakresie antykoncepcji i unikanie ekspozycji na leki, które mogą niekorzystnie wpływać na płód. <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono zależności oraz aktywności autorów na rzecz firm farmaceutycznych. <u>Źródło finansowania:</u> American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
krajowe	
ADA 2025 (Stany Zjednoczone)	Standardy postępowania w cukrzycy Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) z 2025 r. <u>Cele terapeutyczne</u> - Wartość docelowa (cel glikemiczny) HbA1C poniżej 7% (<53 mmol/mol) jest odpowiednia dla większości dorosłych osób niebędących w ciąży, które nie cierpią na ciężką hipoglikemię lub częste epizody hipoglikemii wpływające na zdrowie lub jakość życia. [A] - W oparciu o profesjonalną ocenę kliniczną lekarza i preferencje osoby chorej na cukrzycę, osiągnięcie poziomu HbA1C niższego niż docelowy 7% (53 mmol/mol) może być dopuszczalne, a nawet korzystne, jeśli jest to bezpieczne, bez częstych lub ciężkich epizodów hipoglikemii lub innych niepożądanych skutków leczenia. [B] - Mniej rygorystyczne cele glikemiczne mogą być odpowiednie dla osób o ograniczonej oczekiwanej długości życia lub w przypadkach, gdy szkody wynikające z leczenia przewyższają korzyści. [B] <u>Farmakoterapia w cukrzycy typu 2</u> - Podejście do wspólnego podejmowania decyzji skoncentrowane na pacjencie powinno kierować wyborem środków farmakologicznych dla dorosłych z cukrzycą typu 2. Należy wziąć pod uwagę wpływ na współistniejące choroby układu krążenia i nerek, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na wagę, koszty i dostęp, ryzyko działań niepożądanych i tolerancję oraz indywidualne preferencje. [E] - Plan leczenia obniżającego poziom glukozy powinien uwzględniać podejścia wspierające cele kontroli masy ciała u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. [A] - Wczesną terapię skojarzoną można rozważyć u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 na początku leczenia, aby skrócić czas osiągnięcia indywidualnych celów leczenia. [A] - U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 bez chorób układu sercowo-naczyniowego i/lub nerek środki farmakologiczne powinny być stosowane w celu osiągnięcia zarówno indywidualnych celów glikemicznych, jak i wagowych. [A] - U osób dorosłych z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto indywidualnych celów glikemicznych, wybór kolejnych leków obniżających poziom glukozy powinien uwzględniać indywidualne cele glikemiczne i wagowe, a także obecność innych współistniejących chorób metabolicznych i ryzyko hipoglikemii. [A] - U osób dorosłych z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto indywidualnych celów dotyczących masy ciała, zaleca się dodatkowe interwencje w zakresie kontroli masy ciała (np. intensyfikację zmian w stylu życia, ustrukturyzowane programy kontroli masy ciała, środki farmakologiczne lub chirurgię metaboliczną, w zależności od potrzeb). [A] - U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną chorobą lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, plan leczenia powinien obejmować terapie zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (np. GLP-1 RA i/lub SGLT2i) w celu kontrolowania glikemii i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od HbA1C. [A] - U dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (z obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową) zaleca się stosowanie SGLT2i w celu kontrolowania glikemii i redukcji objawów związanych z niewydolnością serca. [A] - U dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje przewlekła choroba nerek (z potwierdzonym szacowanym współczynnikiem eGFR wynoszącym 20–60 ml/min na 1,73 m² i /lub albuminurią), należy stosować inhibitor SGLT2 lub GLP-1 RA, wykazujące korzyści w zakresie kontroli glikemii, spowolnienia progresji CKD oraz redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych, przy czym korzyści glikemiczne inhibitorów SGLT2 są zmniejszone przy eGFR <45 ml/min na 1,73 m². [A] - U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (eGFR <30 ml/min na 1,73 m²) w celu kontrolowania glikemii preferowany jest stosowanie GLP-1 RA ze względu na niższe ryzyko hipoglikemii i zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. [B] - U dorosłych z cukrzycą typu 2, stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) oraz nadwagą lub otyłością należy rozważyć zastosowanie GLP-1 RA lub podwójnego polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIP) i GLP-1 RA, które mogą przynosić korzyści w stłuszczeniowym zapaleniu wątroby związanym z zaburzeniami metabolicznymi (MASH) w zakresie kontroli glikemii oraz jako środek wspomagający interwencje zdrowotne mające na celu utratę wagi. [B] - U dorosłych z cukrzycą typu 2 i potwierdzonym biopsją MASH lub u osób z wysokim ryzykiem zwłóknienia wątroby (na podstawie badań nieinwazyjnych) preferowanym lekiem do kontroli glikemii jest pioglitazon, GLP-1 RA lub GIP/GLP-1 RA ze względu na potencjalne korzystne działanie na MASH. [B] - W leczeniu hiperglikemii u dorosłych z cukrzycą typu 2 z potwierdzonym biopsją MASH lub u osób z wysokim ryzykiem zwłóknienia wątroby (stwierdzonym w badaniach nieinwazyjnych) można rozważyć terapię skojarzoną pioglitazonem i GLP-1 RA ze względu na potencjalne korzystne działanie na MASH. [B] - Jednoczesne stosowanie inhibitorów DPP-4 z GLP-1 RA lub GIP/GLP-1 RA nie jest zalecane ze względu na brak dodatkowego obniżenia poziomu glukozy poza poziomem osiąganym przy stosowaniu samego GLP-1 RA. [B] - U dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągnęli indywidualnych celów dotyczących masy ciała, zaleca się dodatkowe interwencje w zakresie kontroli masy ciała (np. intensyfikację zmian stylu życia, ustrukturyzowane programy kontroli masy ciała, środki farmakologiczne lub chirurgię metaboliczną, stosownie do przypadku). [A] - U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 należy rozważyć rozpoczęcie leczenia insuliną niezależnie od stosowanego leczenia obniżającego stężenie glukozy we krwi lub stadium choroby, jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy stężenie HbA1c lub glukozy we krwi jest bardzo wysokie (tj. HbA1c >10% [>86 mmol/mol] lub stężenie glukozy we krwi ≥300 mg/dl [≥16,7 mmol/l]). [E]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- U dorosłych z cukrzycą typu 2 bez objawów niedoboru insuliny preferowanym lekiem jest GLP-1 RA, w tym podwójny GIP/GLP-1 RA, zamiast insuliny. [A] - Jeśli stosowana jest insulina, zaleca się terapię skojarzoną z GLP-1 RA, w tym z podwójnym GIP i GLP-1 RA, w celu uzyskania większej skuteczności glikemicznej, a także korzystnego wpływu na masę ciała i ryzyko hipoglikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Dawkowanie insuliny należy ponownie ocenić po dodaniu lub zwiększeniu dawki GLP-1 RA lub podwójnego GIP i GLP-1 RA. [A] - U osób dorosłych z cukrzycą typu 2, leki obniżające poziom glukozy mogą być kontynuowane po rozpoczęciu terapii insuliną (chyba, że są przeciwwskazane lub nie są tolerowane) w celu uzyskania trwałych korzyści glikemicznych i metabolicznych (tj. korzyści dla masy ciała, kardiometabolicznych lub nerek). [A] - U osób z cukrzycą i nadwagą lub otyłością preferowaną farmakoterapią powinien być agonista receptora GLP-1 lub podwójny agonista receptora GIP/GLP-1 o większej skuteczności w zakresie utraty masy ciała (tj. semaglutyd lub tirzepatyd), zwłaszcza biorąc po uwagę dodatkowe korzyści niezależne od masy ciała (np. glikemiczne i kardiometaboliczne). [A] HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT; SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH To avoid therapeutic inertia, reassess and modify treatment regularly (3-6 months) Goal: Cardiovascular and Kidney Risk Reduction in High-Risk Individuals with Type 2 Diabetes* +ASCVD* OR +Indicators of high CVD risk: GLP-1 RA* with proven CVD benefit OR SGLT2i† with proven CVD benefit. If A1C is above goal, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit or vice versa. Ploglitazone*. +HF: SGLT2i‡ with proven HF benefit in this population. +CKD: SGLT2i§ with primary evidence of reducing CKD progression. Continue until initiation of dialysis or transplantation. Glucose-lowering efficacy is reduced with eGFR <45 mL/min/1.73 m². OR GLP-1 RA* with proven CKD benefit. If A1C is above goal, for individuals on SGLT2i, consider incorporating a GLP-1 RA or vice versa. Goal: Achievement and Maintenance of Weight and Glycemic Goals +Weight management: Efficacy for weight loss. Very high: Semaglutide, tirzepatide. High: Dulaglutide, liraglutide. Intermediate: GLP-1 RA (not listed above), SGLT2i. Neutral: Metformin, DPP-4i. +Achievement and maintenance of glycemic goals: Metformin or other agent (including combination therapy) that provides adequate EFFICACY to achieve and maintain glycemic treatment goals. Prioritize avoidance of hypoglycemia in high-risk individuals. Efficacy for glucose lowering. Very high: Dulaglutide (high dose), semaglutide, tirzepatide, insulin. Combination oral, combination injectable (GLP-1 RA and insulin). High: GLP-1 RA (not listed above), metformin, ploglitazone, SGLT2i, sulfonylurea. Intermediate: DPP-4i. If additional cardiovascular and kidney risk reduction, management of other metabolic comorbidities, and/or glycemic lowering is needed +Mitigating risk of MASLD or MASH Agents with potential benefit in MASLD or MASH GLP-1 RA, dual GIP and GLP-1 RA, ploglitazone, or combination of GLP-1 RA with ploglitazone. Use insulin in the setting of decompensated cirrhosis. If A1C is above goal or significant hypoglycemia or hyperglycemia or barriers to care are identified - Refer to DSMES to support self-efficacy in achievement of treatment goals. - Consider technology (e.g., diagnostic or personal CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy. - Identify and address SDOH that impact achievement of treatment goals. * In people with HF, CKD, established CVD, or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be made irrespective of background use of metformin or A1C. † ASCVD: Defined differently across CVOTs but all included individuals with established CVD (e.g., MI, stroke, and arterial revascularization procedure) and variably included conditions such as transient ischemic attack, unstable angina, amputation, and symptomatic or asymptomatic coronary artery disease. Indicators of high risk: While definitions vary, most comprise ≥55 years of age with two or more additional risk factors (including obesity, hypertension, smoking, dyslipidemia, or albuminuria). ‡ A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high-risk CVD. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details. § For GLP-1 RAs, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and kidney end points in individuals with T2D with established or high risk of CVD. One kidney outcome trial demonstrated benefit in reducing persistent eGFR reduction and CV death for a GLP-1 RA in individuals with CKD and T2D. ¶ For SGLT2is, CV and kidney outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risks of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF, and kidney outcomes in individuals with T2D and established or high risk of CVD. * Low-dose ploglitazone may be better tolerated and similarly effective as higher doses. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: Zalecenia ADA otrzymują kategorię A, B lub C, w zależności od jakości dowodów potwierdzających dane zalecenie. Opinia ekspercka E stanowi odrębną kategorię dla zaleceń, w przypadku których nie ma dowodów pochodzących z badań klinicznych, badania kliniczne mogą być nieadekwatne lub istnieją sprzeczne dowody. Zalecenia, którym przypisano poziom dowodów E, są oparte na opiniach kluczowych liderów w dziedzinie cukrzycy (członków PPC i zewnętrznych ekspertów merytorycznych). Wszystkie zalecenia dotyczące standardów opieki otrzymują ocenę na podstawie siły dowodów, a nie siły zalecenia. Zalecenia z dowodami na poziomie A opierają się na dużych, dobrze zaprojektowanych randomizowanych badaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>kontrolowanych lub dobrze przeprowadzonych metaanalizach randomizowanych badań kontrolowanych. Zalecenia o niższym poziomie dowodów mogą być równie ważne, ale nie są tak dobrze poparte dowodami.</i> <i>Konflikt interesów:</i> Informacje o dualności zainteresowań każdego autora są dostępne na stronie https://doi.org/10.2337/dc24-SDIS. <i>Źródło finansowania:</i> Wytyczne dotyczące standardów opieki są finansowane z ogólnych funduszy ADA. Żadna inna jednostka (w tym przemysł), nie zapewnia wsparcia finansowego dla tych wytycznych. Członkowie komitetu nie otrzymali wynagrodzenia za udział w opracowaniu niniejszych wytycznych.
ACP 2024 (Stany Zjednoczone)	Wytyczne kliniczne dotyczące nowych metod leczenia farmakologicznego u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 American College of Physicians (ACP) z 2024 r. <u>Rekomendacje</u> • Zaleca się dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1 do metforminy oraz modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości). ◦ Stosowanie inhibitora SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), progresji przewlekłej choroby nerek lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. ◦ Stosowanie agonisty GLP-1 w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, MACE lub udaru mózgu. • Nie zaleca się dodawania inhibitora DPP-4 do metforminy i modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii w celu zmniejszenia zachorowalności i zgonu z wszystkich przyczyn (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości). <u>Rozważania kliniczne</u> • Metformina (o ile nie jest przeciwwskazana) i modyfikacje stylu życia są pierwszymi krokami w leczeniu cukrzycy typu 2. Przy wyborze dodatkowej terapii klinicyści powinni uwzględnić dowody dotyczące korzyści i potencjalnych szkód, obciążenie pacjenta, koszt leków oraz indywidualne preferencje pacjenta, docelową kontrolę glikemii, współistniejące choroby i ryzyko hipoglikemii. ◦ Klinicyści powinni priorytetowo zastosować dodanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. ◦ Klinicyści powinni priorytetowo zastosować dodanie agonistów GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i podwyższonym ryzykiem udaru lub dla których utrata masy ciała jest ważnym celem leczenia. • Klinicyści powinni dążyć do osiągnięcia poziomu HbA1c w przedziale od 7% do 8% u większości dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz zmniejszenia intensywności leczenia farmakologicznego u dorosłych z poziomem HbA1c poniżej 6,5%. Indywidualny cel glikemii powinien opierać się na ryzyku hipoglikemii, oczekiwanej długości życia, czasie trwania cukrzycy, istniejących powikłaniach naczyniowych, głównych chorobach współistniejących, preferencjach pacjenta oraz dostępności zasobów, zdolności do odpowiedniego monitorowania hipoglikemii i innych potencjalnych zagrożeniach. • Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi może być zbędne u pacjentów przyjmujących metforminę w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2 lub agonistą GLP-1. • W przypadku, gdy dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1 powoduje odpowiednią kontrolę glikemii, lekarze powinni zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pochodną sulfonilomocznika lub insuliną długodziałającą ze względu na zwiększone ryzyko ciężkiej hipoglikemii. • Pochodne sulfonilomocznika oraz insulina długodziałająca są mniej skuteczne niż inhibitory SGLT-2 i agonisti GLP-1 w zmniejszaniu śmiertelności i zachorowalności z jakiegokolwiek przyczyny, wciąż mogą jednak mieć pewną ograniczoną korzyść w kontrolowaniu glikemii. • Korzyści i szkody wynikające z dodatkowego leczenia farmakologicznego poza początkowym leczeniem dodatkowym są nieznane (np. u pacjenta, który otrzymuje metforminę i inhibitor SGLT-2, ale w przyszłości otrzymuje dodatkowy agonistę GLP-1). Ponadto brakuje dowodów klinicznych dotyczących śmiertelności pacjentów, zachorowalności i hospitalizacji oraz dowodów ekonomicznych na stosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako początkowego leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. • Plany opieki opartej na współpracy powinny obejmować zintegrowane działania mające na celu poprawę diety i kontrolę masy ciała, zdrowy sen, aktywność fizyczną, zarządzanie stresem, leczeniem chorób współistniejących oraz jednocześnie przyjmowanymi lekami. • Leczenie cukrzycy typu 2 powinno opierać się na współpracy i wyznaczaniu celów przez wszystkich członków zespołu, w tym farmaceutów klinicznych, aby ograniczyć ryzyko polipragmazji (wielolekowości) i związanych z nią szkód. • Systemy opieki zdrowotnej powinny dysponować procesem oceny społecznych czynników ryzyka. Wszystkie odpowiednie podmioty i interesariusze powinni podejmować działania mające na celu zapewnienie osobom dorosłym z cukrzycą typu 2 i niekorzystnymi czynnikami ryzyka społecznego dostępu do usług socjalnych i społecznościowych. • Obecnie nie ma dostępnych generycznych inhibitorów SGLT-2 ani agonistów GLP-1, ale mogą one stać się dostępne w przyszłości. Lekarze powinni przepisywać leki generyczne, gdy są dostępne, zamiast droższych leków markowych. • Lekarze i pacjenci powinni omówić koszt dodatkowego inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1 przy wyborze leku z którejkolwiek z tych klas.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Lekarze powinni zwracać uwagę na rasę i pochodzenie etniczne pacjentów jako społeczny czynnik ryzyka cukrzycy. Gorsze wyniki leczenia cukrzycy typu 2 mogą być spowodowane przez takie czynniki, jak społeczne determinanty zdrowia. <u>Brak rekomendacji</u> • Dowody nie były jednoznaczne/rozstrzygające, aby sformułować zalecenia dotyczące zarówno tirzepatydu, jak i długodziałających insulin jako leczenia dodanego (add-on) do metforminy i modyfikacji stylu życia. <u>Poziom dowódów naukowych:</u> Wysoki – pewność, że prawdziwy efekt jest bliski szacunkowi efektu (interwencja „powoduje” efekt); Umiarkowany – umiarkowana pewność co do estymowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi efektu, ale istnieje znaczna możliwość, że jest on zasadniczo różny (interwencja „prawdopodobnie powoduje” efekt); Niski – pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona: prawdziwy efekt może być znacznie różniący się od oszacowania efektu (interwencja „może skutkować” efektem). <u>Siła rekomendacji:</u> Silna (ACP rekomenduje) – pewność, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie; ma zastosowanie u większości pacjentów i okoliczności; Warunkowa (ACP sugeruje) – korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie, lecz istnieje znaczna niepewność; ma zastosowanie u wielu pacjentów, ale może różnić się w zależności od okoliczności, wartości i preferencji pacjenta. Konflikt interesów: Wszystkie ujawnienia interesów finansowych i intelektualnych zostały zadeklarowane, a potencjalne konflikty zostały omówione i zarządzane zgodnie z polityką CGC. Ujawnianie interesów i zarządzanie wszelkimi konfliktami można znaleźć na stronie internetowej ACP. Źródło finansowania: Systematyczny przegląd i metaanaliza sieciowa zostały przeprowadzone przez ACP Center for Evidence Reviews w Minnesocie i sfinansowane przez ACP.
ADS 2024 (Australia)	Australijskie wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w cukrzycy Australian Diabetes Society (ADS) z 2024 r. (pierwsze zatwierdzenie wytycznych – listopad 2020 r.; aktualizacja v2.2 – marzec 2024 r.) Zalecenia dotyczące leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 mają odniesienie wyłącznie do osób dorosłych (>18 lat) z cukrzycą typu 2; nie mają zastosowania w przypadku osób z cukrzycą typu 2 w wieku poniżej 18 lat, osób z cukrzycą typu 1 oraz kobiet w ciąży lub planujących ciążę. Zalecenia nie uwzględniają złożoności przypadków osób z wieloma schorzeniami, a decyzja o zastosowaniu rekomendacji powinna być podjęta z uwzględnieniem istniejącej wielochorobowości we współpracy z osobą z cukrzycą typu 2. <u>Leki stosowane w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2:</u> • Optymalna terapia początkowa: ○ Sugeruje się użycie metforminy w monoterapii w pierwszej linii leczenia (<i>first-line therapy</i>) u dorosłych z cukrzycą typu 2. (<i>Rekomendacja warunkowa</i>) • Optymalna terapia dodana (<i>add-on</i>): ○ Zaleca się dodanie inhibitora SGLT-2 do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy są obciążeni również chorobą sercowo-naczyniową, mają wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub chorobę nerek. (<i>Rekomendacja silna; in review</i>) ○ Zaleca się dodanie agonisty receptora GLP-1 do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy są obciążeni również chorobą sercowo-naczyniową, mają wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroby nerek oraz nie mogą przyjmować inhibitorów SGLT-2 z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań. (<i>Rekomendacja silna; in review</i>) ○ Sugeruje się dodanie inhibitora DPP-4 do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy są obciążeni również chorobą sercowo-naczyniową, mają wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroby nerek oraz nie mogą przyjmować inhibitorów SGLT-2 ani agonistów receptora GLP-1 z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań. (<i>Rekomendacja warunkowa; in review</i>) ○ Sugeruje się dodanie inhibitora SGLT-2, agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora DPP-4 do metforminy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy nie są obciążeni chorobą sercowo-naczyniową, nie mają wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ani choroby nerek, jednak nie są w stanie osiągnąć optymalnego poziomu glukozy we krwi. (<i>Rekomendacja warunkowa; in review</i>) ○ Sugeruje się, aby pochodne sulfonilomocznika nie stanowiły leków pierwszego wyboru dodawanych do metforminy w terapii skojarzonej u dorosłych z cukrzycą typu 2, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii. (<i>Rekomendacja warunkowa</i>) ○ Sugeruje się, aby tiazolidynodion nie stanowił leku pierwszego wyboru dodawanego do metforminy w terapii skojarzonej u dorosłych z cukrzycą typu 2, ponieważ może on zwiększać ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca. (<i>Rekomendacja warunkowa</i>) <u>Nowe dowody</u> Zidentyfikowano trzy badania dotyczące stosowania nowego leku – tirzepatydu. Jest to agonista receptora polipeptydu insulinotropowego (GIP) i peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1), który został zatwierdzony do stosowania w Australii przez <i>Therapeutic Goods Administration</i> (TGA). Ponieważ jest to nowa klasa leków (GIP-GLP-1RA), tirzepatyd nie jest obecnie uwzględniony w niniejszych wytycznych, jednak może zostać uwzględniony w następnej aktualizacji. <u>Siła rekomendacji:</u> Silna – dostępne wysokiej jakości dowody wskazujące, że ogólne korzyści wynikające z interwencji wyraźnie przewyższają jej wady; co oznacza, że wszystkie lub prawie wszystkie osoby chore na cukrzycę będą chciały skorzystać z zalecanej interwencji (lub odwrotnie, w przypadku silnej rekomendacji negatywnej). Warunkowa – korzyści wynikające z interwencji przewyższają jej wady lub dostępne dowody nie pozwalają wykluczyć znaczących korzyści wynikających z interwencji, przy jednoczesnym wskazaniu na niewielkie/brak działań niepożądanych. Zalecenie to stosuje się również w przypadku, gdy preferencje osób chorych na cukrzycę są zróżnicowane.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Konflikt interesów: Konflikt interesów nie wyklucza udziału danej osoby w określonej grupie, jednak aby uniknąć wprowadzenia stronniczości do procesów decyzyjnych oraz zapewnić przejrzystość, wszystkie potencjalne konflikty interesów muszą być zgłaszane i odpowiednio zarządzane. Polityka dotycząca konfliktu interesów Diabetes for Living Evidence, wzór oświadczenia o braku konfliktu interesów oraz aktualne podsumowanie konfliktów interesów członków GDG dostępne online.</i> <i>Źródło finansowania: Finansowanie i wsparcie rzeczowe dla opracowania niniejszych wytycznych klinicznych zapewniły: Australian Government Department of Health, Monash University Division of Metabolism, Ageing and Genomics, Australian Diabetes Society, Australian Diabetes Educators Association, Diabetes Australia, Australian Paediatric Endocrine Group and Cochrane Australia.</i>
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Brytyjskie wytyczne postępowania u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z 2022 r. (pierwsza publikacja: grudzień 2015 r.; ostatnia aktualizacja: czerwiec 2022 r.) <u>Cel leczenia</u> - W przypadku osób dorosłych, u których cukrzyca typu 2, celem jest osiągnięcie: - HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) w przypadku pacjentów pozostających przy postępowaniu dietetycznym; - HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) dla pacjentów stosujących leczenie hipoglikemiczne. - U dorosłych z cukrzycą typu 2, u których poziom HbA1c nie jest odpowiednio kontrolowany za pomocą jednego leku i wzrasta $\geq 7,5\%$: - należy wzmocnić zalecenia dotyczące diety, stylu życia i przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego oraz - wspierać pacjenta w dążeniu do osiągnięcia poziomu HbA1c 7,0% oraz - zintensyfikować leczenie farmakologiczne. <u>Farmakoterapia</u> <u>Terapia ratunkowa na każdym etapie leczenia</u> - Jeśli u osoby dorosłej z cukrzycą typu 2 występują objawy hiperglikemii, należy rozważyć zastosowanie insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika i dokonać oceny leczenia po osiągnięciu kontroli stężenia glukozy we krwi. <u>I-linia leczenia</u> - Proponowane jest leczenie metforminą o standardowym uwalnianiu jako lek pierwszego rzutu dla dorosłych z cukrzycą typu 2. - Na podstawie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z cukrzycą typu 2: - U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca lub rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, należy zaproponować inhibitor SGLT2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych, jako terapię dodaną do metforminy; - U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, należy rozważyć zastosowanie inhibitora SGLT2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych, jako terapię dodaną do metforminy. - Rozpoczynając leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 terapią złożoną w postaci metforminy i inhibitora SGLT2 jako terapii pierwszego rzutu, leki należy wprowadzać sekwencyjnie, zaczynając od metforminy i sprawdzając tolerancję. Leczenie inhibitorem SGLT2 należy rozpocząć natychmiast po potwierdzeniu tolerancji metforminy. - Dawkę metforminy o standardowym uwalnianiu należy zwiększać stopniowo w ciągu kilku tygodni, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. - Jeśli osoba dorosła z cukrzycą typu 2 doświadcza działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego podczas stosowania metforminy o standardowym uwalnianiu, należy rozważyć zastosowanie metforminy o zmodyfikowanym uwalnianiu. - Jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana: - u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca lub rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, należy zaproponować inhibitor SGLT2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych; - u pacjentów z grupie wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, należy rozważyć zastosowanie inhibitora SGLT2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych. - Jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, a pacjenci nie należą do żadnej z ww. grup, należy rozważyć: - inhibitor DPP-4 lub - pioglitazon lub - pochodna sulfonilomocznika lub - inhibitor SGLT2 dla osób spełniających kryteria zawarte w wytycznych NICE dotyczących oceny technologii stosowania kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny w monoterapii lub ertugliflozyny w monoterapii lub w połączeniu z metforminą w leczeniu cukrzycy typu 2. <u>Opcje leczenia, w przypadku konieczności intensyfikacji terapii</u> - Kolejne leki w terapii skojarzonej wprowadzają stopniowo (krokowo), sprawdzając skuteczność i tolerancję każdego z nich. - U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których monoterapia nie pozwala osiągnąć celu terapeutycznego stężenia HbA1c, rozważ dodanie: - inhibitora DPP-4, lub - pioglitazonu, lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o pochodnej sulfonilomocznika, lub - o inhibitora SGLT2 (u pacjentów spełniających określone kryteria NICE). <i>W przypadku dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 i przewlekłą chorobę nerek należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi inhibitorów SGLT2. W przypadku chorych z przewlekłą niewydolnością serca lub rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia lub w grupie wysokiego ryzyka rozwoju choroby układu krążenia należy podać inhibitor SGLT2 o udowodnionym działaniu na układ sercowo-naczyniowy. Rozpoczynając terapię podwójną metforminą i inhibitorem SGLT2 u osoby dorosłej chorej na cukrzycę typu 2 jako terapię pierwszego rzutu, leki należy wprowadzać sekwencyjnie, zaczynając od metforminy. Po potwierdzeniu tolerancji metforminy, rozpocząć podawanie inhibitora SGLT2.</i> <i>Dapagliflozyna w schemacie terapii dualnej w skojarzeniu z metforminą jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2 tylko wtedy, gdy pochodna sulfonilomocznika jest przeciwwskazana lub nietolerowana lub u danej osoby występuje znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej następstw. Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2.</i> • U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia dwulekowa metforminą i drugim lekiem doustnym nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ: - o terapię trójkową, dodając: inhibitor DPP-4 lub pioglitazon lub pochodną sulfonilomocznika lub inhibitor SGLT2 u pacjentów spełniających określone kryteria NICE; LUB - o rozpoczęcie terapii opartej na insulinie. • U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ terapię opartą na insulinie. • Jeśli potrójna terapia metforminą i dwoma innymi lekami doustnymi jest nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana, należy rozważyć potrójną terapię, zamieniając jeden lek na agonistę GLP-1 u dorosłych z cukrzycą typu 2: - o z BMI ≥ 35 kg/m² (należy odpowiednio dostosować ze względu na pochodzenie etniczne) ORAZ określonymi problemami psychicznymi lub innymi problemami medycznymi związanymi z otyłością, LUB - o z BMI < 35 kg/m² ORAZ: – dla których terapia insuliną miałaby istotne konsekwencje zawodowe, LUB – utrata masy ciała byłaby korzystna dla innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością. • Należy kontynuować terapię agonistą GLP-1 wyłącznie w przypadku, gdy u pacjenta zaistniała korzystna odpowiedź metaboliczna (zmniejszenie stężenia HbA1c o co najmniej 1,0% i spadek masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy). • W przypadku osób dorosłych z cukrzycą typu 2 należy oferować terapię skojarzoną z zastosowaniem agonisty GLP-1 i insuliny wyłącznie wraz ze specjalistycznymi poradami dotyczącymi opieki i stałym wsparciem ze strony multidyscyplinarnego zespołu kierowanego przez konsultanta. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali konflikt interesów; szczegółowe informacje dostępne online.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i>

ACP - The American College of Physicians; ADA - The American Diabetes Association; ADS - The Australian Diabetes Society; CVD - choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease); DPP-4i - inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (ang. dipeptidyl peptidase-4 inhibitor); EASD - The European Association for the Study of Diabetes; ESC - European Society of Cardiology; GLP-1 RA - agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glucagon like peptide-1 receptor agonist); GIP - glukozozależny polipeptyd insulinowy (glucose-dependent insulinotropic polypeptide); NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PTD - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; SGLT2i - inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego (ang. sodium glucose co-transporter inhibitor).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 5. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
- Semaglutyd s.c. +/- inne produkty stosowane w leczeniu cukrzycy - Dulaglutyd s.c. +/- inne produkty stosowane w leczeniu cukrzycy	Przyjęto spójne podejście w analizach. W APD, AKL i AE założono, że dla tirzepatytu komparatory stanowią agoniści GLP-1 – semaglutyd oraz dulaglutyd. W BIA przyjęto, że tierzepatyd będzie zastępował semaglutyd oraz dulaglutyd.	„Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z T2DM i niewystarczającą kontrolą glikemii wskutek stosowania co najmniej dwóch leków hipoglikemizujących, należy dodać kolejny lek z niestosowanej dotychczas grupy farmakoterapeutycznej, przy czym u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz otyłością w pierwszej kolejności należy dołączyć inhibitor SGLT-2 lub analog GLP-1 (GLP-1/GIP). Inhibitory SGLT-2 oraz analogi GLP-1, preferowane przez wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i otyłością, ze względu na udowodniony, korzystny wpływ na zmniejszenie masy ciała i ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, są refundowane, a tym samym mogą być stosowane w praktyce w Polsce dopiero od 3. linii leczenia. Obydwie grupy leków posiadają zbliżone wskazanie refundacyjne, obejmujące pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przy czym do zastosowania GLP-1 konieczne jest rozpoznanie otyłości (BMI ≥ 30 kg/m2), natomiast SGLT-2 mogą być stosowane (w ramach refundacji) również u pacjentów bez otyłości. Pomimo zbliżonego wskazania refundacyjnego, obejmującego wspólną część pacjentów, należy zwrócić uwagę na różne mechanizmy działania, drogę i częstotliwość podawania oraz koszty terapii, wpływające na sekwencję stosowania leków. Inhibitory SGLT-2 podawane są codziennie drogą doustną i związane są z koniecznością niższej dopłaty przez pacjenta niż podawane w formie podskórnych wstrzyknięć raz w tygodniu analogi GLP-1. Ponadto inhibitory SGLT-2 wykazują korzystne działanie hipoglikemizujące, natomiast ich wpływ na redukcję masy ciała jest niewielki, dlatego u pacjentów z cukrzycą typu 2 wybierane są przede wszystkim, gdy konieczna jest poprawa kontroli glikemii, a kwestia redukcji masy ciała nie jest czynnikiem kluczowym. W sytuacjach, gdy konieczna jest zarówno kontrola glikemii jak i masy ciała, wówczas preferowane są analogi GLP-1, które redukują zarówno poziom glikemii, ale również masę ciała, natomiast ich stosowanie jest bardziej uciążliwe dla pacjentów ze względu na formę podania, a także wyższą odpłatność pacjenta. Stąd też inhibitory SGLT-2 będą wybierane wcześniej oraz przez odmienne grupy pacjentów niż analogi GLP-1. Tirzepatyd jako agonista receptorów GLP-1/GIP cechuje się zbliżonym mechanizmem działania oraz sposobem podawania jak analogi GLP-1, natomiast wykazuje jeszcze silniejsze działanie zarówno na kontrolę glikemii jak i na redukcję masy ciała, stąd będzie on wybierany jako alternatywa dla analogów GLP-1, dlatego najprawdopodobniej będzie zastępował wyłącznie refundowane opcje z tej grupy. Powyższe stanowisko wspierają dokumenty z procesów refundacyjnych tirzepatytu w Wielkiej Brytanii oraz Australii, w ramach których zarówno eksperci kliniczni, jak i komitety naukowe działające przy agencjach były zgodne, że odpowiednim komparatorem dla tirzepatytu są analogi GLP-1, ze względu na ich właściwości farmakologiczne oraz ich późniejsze stosowanie w algorytmie postępowania niż terapii doustnych, w związku z trudnościami związanymi z wdrożeniem podskórnej drogi podawania oraz wyższego kosztu terapii. Wobec	Wybór komparatorów prawidłowy. Przy wyborze komparatorów należy wziąć pod uwagę dokładne wskazanie, które odnosi się do pacjentów niewystarczająco skutecznie leczonych (z HbA1c ≥ 7,5%) co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W związku z powyższym komparatory dla ocenianej interwencji powinny stanowić leki o zbliżonym działaniu tj. wykazujące korzyści sercowo-naczyniowe li/lub mające znaczący wpływ na spadek masy ciała. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że intensyfikacja leczenia w przypadku niewystarczającej skuteczności dotychczasowego postępowania (lek pierwszego wyboru – głównie metforminą) obejmuje dodanie kolejnego leku przy uwzględnieniu chorób współistniejących u pacjenta z cukrzycą typu 2, tj. miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (CVD), przewlekła choroba nerek (CKD) czy niewydolność serca (HF). U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, plan leczenia powinien obejmować leki mające wpływ na redukcję ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. inhibitory SGLT2 i/lub agonistów receptora GLP-1) w celu kontrolowania glikemii i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od poziomu HbA1c i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danego pacjenta. W przypadku pacjentów z nadwagą/ otyłością preferowane są leki z grupy agonistów GLP-1 lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1, ze względu na ich korzystny wpływ na masę ciała i parametry metaboliczne (PTD 2025, ADA 2025). Insulinoiterapia jest wskazana w przypadku progresji choroby, bardzo wysokich wartości HbA1c lub objawów hiperglikemii, po wykorzystaniu innych opcji terapeutycznych, w tym stosowanych podskórnie agonistów receptora GLP-1 lub GLP-1/GIP.

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
		powyższego głównym komparatorem dla tirzepatydu będą podlegające refundacji analogi GLP-1, stosowane w ramach zindywidualizowanej terapii add-on do doustnych leków przeciwcukrzycowych tj. semaglutyd oraz dulaglutyd. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, insulinoterapia powinna być włączana do leczenia dopiero po analogach GLP-1, co wynika zarówno z trudności związanych z odpowiednim dawkowaniem insuliny, jak i ryzykiem hipoglikemii wskutek jej stosowania, a także wyższymi korzyściami klinicznymi związanymi ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1. Dodatkowo w przypadku pacjentów rozpoczynających insulinoterapię, leczenie analogami GLP-1 powinno być kontynuowane. Wobec powyższego, tirzepatyd jako analog GLP-1/GIP będzie w praktyce stosowany przed wdrożeniem insulinoterapii, a tym samym insuliny bazalne nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora w analizach HTA. Również refundowane produkty złożone, zawierające insulinę oraz analog GLP-1, choć znajdujące się w tej samej grupie limitowej co analogi GLP-1 (252.0) i wskazaniu refundacyjnym, obejmującym populację docelową, będą wybierane po wyczerpaniu możliwości leczenia z wykorzystaniem terapii nieinsulinowych. Z tego względu preparat złożony, zawierający insulinę glargine i analog GLP-1 liksysenatyd nie będzie stanowił komparatora w analizach HTA. Metformina i pochodne sulfonilomocznika refundowane są u wszystkich pacjentów z T2DM bez dodatkowych ograniczeń, natomiast inhibitory DPP-4 – głównie po niepowodzeniu monoterapii metforminą. Wobec powyższego ww. grupy leków wykorzystywane są u pacjentów z T2DM głównie w pierwszych dwóch liniach leczenia, kiedy nie ma możliwości zastosowania (w ramach refundacji) leków cechujących się korzystniejszym profilem działania tj. flozyn lub analogów GLP-1. Wnioskowana interwencja (tirzepatyd), podobnie jak aktualnie dostępne analogi GLP-1, stanowiła będzie terapię dodaną (add-on) do zindywidualizowanych schematów złożonych z metforminy, pochodnej sulfonilomocznika i DDP-4. Tym samym nie należy rozważać powyższych grup leków doustnych jako odpowiednich komparatorów dla tirzepatydu.”	Podsumowując wytyczne praktyki w odniesieniu do wnioskowanej populacji, u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych wskazuje się na zasadność stosowania inhibitorów SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, natomiast u pacjentów z otyłością preferuje się zastosowanie agonistów GLP-1 lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (obowiązującym od dnia 1.10.2025 r.) zarówno flozyny (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna), jak i agoniści GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) są refundowane. Wskazanie refundacyjne flozyn obejmuje pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący (dla kanagliflozyny – co najmniej 2 leki), z HbA1c $\geq 7\%$ (dla kanagliflozyny $\geq 7,5\%$) oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w tym 1 z czynników ryzyka obejmuje otyłość), natomiast semaglutyd oraz dulaglutyd są finansowane we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego (obejmującego pacjentów z CT2 z występującą równocześnie otyłością oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). Jako aktualnie stosowane technologie we wnioskowanym wskazaniu Ekspert wskazuje semaglutyd (stosowany u większości pacjentów) oraz dulaglutyd.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Mounjaro (tirzepatyd) w populacji dorosłych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym jako:

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

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z T2DM, uprzednio leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowaną jako: • potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub • uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię lub • obecność ≥ 2 głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: – wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, – dyslipidemia, – nadciśnienie tętnicze, – palenie tytoniu. <i>Na każdym poziomie wiarygodności w pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji możliwie jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej.</i>	• populacja azjatycka, • populacja pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą ciążową	Brak uwag
Interwencja	Tirzepatyd (TZP) podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	–	Brak uwag
Komparatory	Semaglutyd podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL, Dulaglutyd podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	–	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	- Kontrola glikemii: HbA1c, poziom glukozy na czczo, samodzielna kontrola stężenia glukozy - Parametry antropometryczne: zmiana masy ciała, BMI, obwód talii; - Profil lipidowy; - Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych; - Jakość życia (EQ 5D-5L, APPADL, IW-SP, DTSQ, IWQOL-Lite-CT); - Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane ogółem i szczegółowe, w tym hipoglikemia oraz ciśnienie tętnicze krwi).	–	Brak uwag
Typ badań	- Badania eksperymentalne z randomizacją, - Badania obserwacyjne (<i>real world data</i>, RWD) oceniające efektywność rzeczywistą tirzepatytu, - Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono tirzepatyd oraz które przeprowadzono w oparciu o przeszukanie co najmniej dwóch kluczowych baz informacji medycznych (MEDLINE, Embase, The Cochrane Library).	- skumulowane dane z programu badań SURPASS, obejmujące również populacje wykluczone z niniejszej analizy, - przeglądy systematyczne, w których wyniki opisywano łącznie dla kilku interwencji, bez możliwości wyszczególnienia danych dla TZP, - RCT, w których okres interwencji był krótszy niż <40 tyg. (z powodu długiego okresu eskalacji dawki wynoszącego do 20 tyg. krótszy okres obserwacji nie pozwala na wiarygodną ocenę skuteczności wysokich dawek TZP)	Brak uwag
Inne kryteria	Dowody naukowe opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim, Badania opublikowane w formie pełnego tekstu, Raporty z badań klinicznych, Dane opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych, wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej	dowody naukowe opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych	Brak uwag

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono łącznie 7 badań (opisanych w 43 publikacjach):

- badania pierwotne:
 - 2 RCT (37 publikacji):
 - SURPASS-2 (publikacja główna: Frias 2021) – wieloośrodkowe, otwarte, badanie kliniczne III fazy z randomizacją, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tirzepatytu (TZP) względem sameglutydu (SEM) u dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (HbA1c: 7,5-10,5%), z BMI ≥ 25 kg/m², uprzednio leczonych metforminą w monoterapii (≥ 1500 mg/dzień);
 - SURPASS-4 (publikacja główna: Del Prato 2021) – wieloośrodkowe, otwarte, badanie kliniczne III fazy z randomizacją, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TZP względem insuliny glarginy (IGlar) u dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (HbA1c: 7,5-10,5%) uprzednio leczonych 1–3 doustne leki przeciwcukrzycowe (metformina, SGLT-2 i/lub sulfonilomocznik), z BMI ≥ 25 kg/m², u których występuje podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe;
 - 1 badanie RWE:
 - Anson 2024 – retrospektywne badanie kohortowe, oceniające wpływ terapii TZP oraz SEM na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2;
- badania wtórne:
 - 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową (2 publikacji):
 - Ayesh 2024 – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów GLP-1/GIP względem insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2;

- Caruso 2023 – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa innowacyjnych terapii przeciwcukrzycowych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2;
- Karagiannis 2023 – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową porównujący skuteczności i bezpieczeństwa TZP względem SEM u dorosłych z cukrzycą typu 2;

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22.08.2025 r.

Biorąc pod uwagę, iż badanie SURPASS-4 dotyczy porównania skuteczności i bezpieczeństwa TZP względem insuliny glargine (IGlar), która nie stanowi komparatora dla tirzepatydu, odstąpiono od analizy tego badania w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RCT				
SURPASS-2 (Frias 2021; Frias 2024; abstrakty: Benneyworth 2022, Bergman 2023, Boye 2022, Brown 2023, Brown 2024, Brown 2022a, Davies 2021, Frias 2021a, Frias 2022, Gandhi 2021) Źródło finansowania: Eli Lilly	Wieloośrodkowe (128 ośrodków w 8 krajach: Argentyna, Australia, Brazylia, Izrael, Kanada, Meksyk, USA, Wielka Brytania), badanie kliniczne fazy III z randomizacją (RCT), przeprowadzone metodą otwartej próby (<i>open-label</i>) <u>Randomizacja:</u> 1:1:1:1 <u>Stratyfikacja:</u> w zależności od kraju oraz wyjściowego poziomu HbA1c ($\leq 8,5\%$ vs $> 8,5\%$) <u>Zaślepienie:</u> brak, podwójne zaślepienie dotyczy wyłącznie przydziału do poszczególnych dawek TZP <u>Typ hipotezy:</u> <i>non-inferiority</i> dla TZP 10 mg i/lub TZP 15 mg vs SEM dla l-rz. p.k. oraz dla TZP 5 mg vs SEM dla l-rz. p.k, następnie testowano hipotezę <i>superiority</i> dla l-rz. oraz pozostałych p.k. <u>Okresy badania:</u> - okres I: 3 tygodnie, w tym 1 tydz. okresu przesiewowego (<i>screening</i>) oraz 2 tyg. okresu wprowadzającego (<i>lead-in</i>); - okres II: 40 tyg. okres leczenia; - okres III: 4 tyg. dodatkowego okresu obserwacji bezpieczeństwa (<i>follow-up</i>)	<u>Interwencja:</u> tirzepatyd (TZP) TZP podawanie w jednym z trzech grup interwencji: TZP 5 mg: 5 mg TZP s.c., QW; TZP 10 mg: 10 mg TZP s.c., QW; TZP 15 mg: 15 mg TZP s.c., QW; Dawka początkowa 2,5 mg QW zwiększana o 2,5 mg co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej. <u>Komparator:</u> semaglutyd (SEM) SEM: 1 mg SEM s.c., QW; Dawka początkowa 0,25 mg QW podawana co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej. <u>Kointerwencje:</u> - Terapie dopuszczone: Leczenie innym lekiem hipoglikemicznym możliwe jedynie w przypadku ciężkiej, uporczywej hipoglikemii jako terapia ratunkowa lub u pacjentów którzy wymagają przerwania stosowania badanego leku ale nie zostali wykluczeni z badania lub w okresie obserwacji bezpieczeństwa leczenia. W pierwszej kolejności zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2, a przypadku przeciwwskazań należy rozważyć podanie sulfonilomocznika lub tiazolidynodionu. Jeśli kontrola glikemii pozostaje niewystarczająca, należy rozważyć dodanie bazowej terapii insuliną. - Terapie wykluczone: agoniści receptora GLP-1, pramlitydyna, inhibitory DPP-4.	<u>Kluczowe kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat; - cukrzyca typu 2 zgodnie z klasyfikacją WHO (lub innych lokalnie obowiązujących standardów diagnostycznych); - HbA1c w zakresie 7,0-10,5% (53-91 mmol/mol); - stabilna masa ciała ($\pm 5\%$) ≥ 3 mies. przed pierwszą wizytą oraz zgoda pacjenta na niestosowanie intensywnej diety i/lub programu ćwiczeń w trakcie badania (poza stylem życia i środkami dietetycznymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy); - BMI ≥ 25 kg/m²; - przyjmowanie monoterapii metforminą ≥ 1500 mg/dzień na 3 mies. przed pierwszą wizytą oraz między wizytą 1. i 3.; <u>Kluczowe kryteria wykluczenia:</u> - cukrzyca typu 1; - przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie; - proliferacyjna retinopatia lub makulopatia cukrzycowa lub nieproliferacyjna retinopatia wymagająca ostrego leczenia w wywiadzie; - kwasica ketonowa lub stan hiperosmolarny/śpiączka w wywiadzie; - wystąpienie ≥ 1 epizodu ciężkiej hipoglikemii i/lub ≥ 1 epizodów nieświadomej hipoglikemii w ciągu ostatnich 6 mies.; - klinicznie istotne zaburzenia opróżniania żołądka; - zastoinowa niewydolność serca wg klasyfikacji funkcjonalnej (NYHA IV); - wystąpienie któregośkolwiek z następujących stanów sercowo-naczyniowych w ciągu 2 mies. przed pierwszą wizytą: ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca; - przewlekłe lub ostre zapalenie wątroby, objawy jakiegokolwiek innej choroby wątroby innej niż niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) lub ALT $> 3,0 \times$ GGN (nie dotyczy pacjentów z NAFLD, u których poziom ALT wynosi $< 3 \times$ GGN); - eGFR < 45 mL/min/1,73 m²	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej w 40 tyg. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w 40 tyg. - Odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,0\%$ w 40 tyg. - Odsetek pacjentów z HbA1c $< 5,7\%$ w 40 tyg. - Odsetek pacjentów z HbA1c $< 6,5\%$ w 40 tyg. - Odsetek pacjentów z $\geq 5\%$ utratą masy ciała względem wartości wyjściowej w 40 tyg. - Odsetek pacjentów z $\geq 10\%$ utratą masy ciała względem wartości wyjściowej w 40 tyg. - Odsetek pacjentów z $\geq 15\%$ utratą masy ciała względem wartości wyjściowej w 40 tyg. - Zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FSG) względem wartości wyjściowej w 40 tyg. - Zmiana 7-punktowej SMBG względem wartości wyjściowych w 40 tyg. - Zmiana poziomu BMI względem wartości wyjściowej w 40 tyg.; - Zmiana obwodu talii względem wartości wyjściowej w 40 tyg.; - Zmiana poziomu lipidów względem wartości wyjściowych w 40 tyg.; - Złożony punkt końcowy obejmujący: osiągnięcie poziomu HbA1c $\geq 6,5\%$ przy $\geq 10\%$ utracie masy ciała i braku istotnej klinicznie hipoglikemii (glukoza we krwi < 54 mg/dl) lub ciężkich zdarzeń hipoglikemii. - Jakość życia oceniana w kwestionariuszach: IWQOL-Lite-CT, EQ-5D-5L, EQ-VAS, APPADL, IW-SP, DTSQ;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			• udokumentowane znaczące, niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne; • pozytywny wywiad rodzinny lub osobisty w zakresie raka rdzeniastego tarczycy (MTC) lub mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN2); • poziom kalcytoniny w surowicy ≥ 35 ng/l; • przeszczep narządu (dopuszczalny przeszczep rogówki) lub oczekiwanie na przeszczep narządu; • aktywny lub niewyleczony nowotwór złośliwy lub remisja klinicznie istotnego nowotworu złośliwego (inny niż rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy <i>in situ</i> lub rak prostaty <i>in situ</i>) w ciągu ostatnich 5 lat; • choroba hematologiczna, która może zakłócać pomiar HbA1c (np. niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa); • leczenie jakimkolwiek środkiem obniżającym poziom glukozy (innym niż metformina) w okresie ostatnich 3 mies., wyjątek stanowi krótkotrwałe stosowanie insuliny w leczeniu cukrzycy ciężłowej lub w przypadku leczenia stanów ostrych; • stosowanie leków przeciwhiperlikemicznych (innych niż metformina) w ciągu ostatnich 3 mies.; • stosowanie leków obniżających masę ciała wydawanych na receptę lub dostępnymi bez recepty w ciągu ostatnich 3 mies. <u>Liczba pacjentów:</u> N=1 879 • TZP 5 mg: Ni1=471 (1 pacjent nie otrzymał przypisanego leczenia) • TZP 10 mg: Ni2=469; • TZP 15 mg: Ni3=470; • SEM: Nk=469;	• Bezpieczeństwo terapii (ogólny profil bezpieczeństwa, szczegółowe zdarzenia niepożądane, poziom kalcytoniny, poziom tętna i ciśnienia krwi, hipoglikemia oraz stosowanie terapii ratunkowej). Analiza statystyczna w badaniu obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Zastosowano dwie estymandy dla oceny skuteczności z różnych perspektyw tj.: • Estymanda skuteczności (EE) – ocena efektu terapeutycznego u pacjentów, którzy przestrzegali schematu leczenia przez cały okres badania (z wyłączeniem danych po zaprzestaniu przyjmowania badanej interwencji (ostatnia dawka + 7 dni) lub rozpoczęcia ratunkowego leczenia hipoglikemizującego) – analiza EAS. • Estymanda zgodności leczenia (TRE) – ocena średniego efektu terapeutycznego w całej populacji badanej, niezależnie od przestrzegania schematu leczenia i stosowania ratunkowego leczenia hipoglikemizującego – analiza FAS.
RWE				
Anson 2024 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Retrospektywne badanie kohortowe, przeprowadzone w oparciu o platformę TriNetX (międzynarodowa baza danych skupiająca >135 mln osób z ponad 100 organizacji opieki zdrowotnej, głównie jednostek drugiego i trzeciego stopnia referencyjności w Ameryce Północnej) oceniające kohorty pacjentów stosujących terapię TZP i SEM tj.: • pacjentów bez cukrzycy typu 2 (kohorta 1a i 2a);	<u>Interwencje:</u> • Tirzepatyd (TZP; kohorta 1b); • Semaglutyd (SEM; kohorta 2b). Nie podano informacji dotyczących dawkowania oraz eskalacji dawki.	<u>Kluczowe kryteria włączenia:</u> • wiek ≥ 18 lat; • cukrzyca typu 2; • stosowanie terapii TZP lub SEM przez okres 6 mies. <u>Kluczowe kryteria wykluczenia:</u> • stosowanie terapii jakimkolwiek innym analogiem GLP-1 lub pramlitydyną; • w grupie stosującej SEM, wykluczano osoby stosujące wcześniej TZP;	<u>Pierwszorzędowy:</u> • Czas do wystąpienia pierwszego złożonego zdarzenia obejmującego: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy i niewydolność serca; <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zgon z jakiegokolwiek przyczyny, • częstość występowania powikłań makronaczyniowych (w tym choroba

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	• pacjentów z cukrzycą typu 2 (kohorta 1b i 2b). W ramach analizy uwzględniono wyłącznie kohortę pacjentów z cukrzycą typu 2. <u>Randomizacja</u>: brak Kohorty dopasowane metodą <i>propensity score matching</i> – PSM (1:1) pod względem następujących czynników: wieku w momencie wystąpienia zdarzenia, płci, pochodzenia etnicznego, odsetka osób z HbA1c ($\geq 6,5\%$ i $\leq 7,5\%$; $> 7,5\%$ i $\leq 8,5\%$; $> 8,5\%$ i $\leq 9,5\%$ oraz $> 9,5\%$), masy ciała, eGFR, trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, skurczowego ciśnienia krwi, palenia tytoniu, sytuacji społeczno-ekonomicznej i psychospołecznej, chorób (tj. choroba niedokrwienna serca, choroba naczyniowo-mózgowa, choroba nadciśnieniowa, niewydolność serca, migotanie i trzepotanie przedsionków, przewlekła choroba nerek (CKD), historia nowotworów, przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych) oraz stosowania wszystkich doustnych leków hipoglikemicznych, insuliny, leków obniżających poziom lipidów, inhibitorów konwertazy enzymu angiotensyny (ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II, diuretyków, beta-blokerów, leków przeciwykrztynicznych, inhibitorów agregacji płytek krwi i leków przeciwzakrzepowych. <u>Stratyfikacja</u>: brak <u>Zaślepienie</u>: brak <u>Typ hipotezy</u>: bd <u>Okres obserwacji</u>: 12 mies.		<u>Liczba pacjentów</u>: Kohorta pacjentów z cukrzycą typu 2: • TZP: N₁=4 223; • SEM: N₂=4 223.	niedokrwienna serca, niewydolność serca i udar mózgu), • częstość występowania powikłań mikronaczyniowych (retinopatia cukrzycowa, nefropatia oraz neuropatia), • częstość występowania myśli samobójczych i/lub prób samobójczych.

CKD – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); GGN – górna granica normy; MEN2 – mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2 (ang. *multiple endocrine neoplasia syndrome type 2*); MTC – rak rdzeniasty tarczycy (ang. *medullary thyroid cancer*); NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease*); NYHA – New York Heart Association; PSM – *Propensity Score Matching*; SEM – semaglutyd; TZP – tirzepatyd

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook'a / skala AMSTAR
Ayesh 2024	Cel badania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów GLP-1/GIP względem insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2 Rodzaj badania: przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową (NMA) Przeszukane bazy: Scopus, PubMed, Cochrane, Web of Science (data przeszukania: 5.04.2024 r.) Populacja docelowa – kryteria włączenia dla badań pierwotnych: • dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych: • agonści GLP-1/GIP QW: tirzepatyd (TZP), semaglutyd (SEM), dulaglutyd (DUL), eksenatyd (EXE); • insulina QW: Icodec, BIF (insulina bazowa - efsitora alfa); w porównaniu z insuliną przyjmowaną codziennie. Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją (RCTs) Liczba włączonych badań pierwotnych: 25 RCTs (N=18 257 pacjentów) Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych: • kontrola glikemii (poziom HbA1c i stężenie glukozy w osoczu na czczo), • zmiana masy ciała, • parametry bezpieczeństwa (częstość występowania hipoglikemii; zdarzeń niepożądanych tj. TEAE, dyskontynuacja leczenia z powodu AE)	Kryteria Cook'a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o krytycznie niskiej wiarygodności
Caruso 2023	Cel badania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa innowacyjnych terapii przeciwcukrzycowych Rodzaj badania: przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową (NMA) Przeszukane bazy: PubMed, w tym MEDLINE, Web of Science (data przeszukania: 24.06.2023 r.) Populacja docelowa – kryteria włączenia dla badań pierwotnych: • pacjenci z cukrzycą typu 2 Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych: • tirzepatyd (TZP), • GLP-1 RA + SGLT-2i, • GLP-1-RA + insulina (iDegLira / iGlarLixi), • GLP-1 RA w wysokich dawkach (dulaglutyd 3 mg / 4,5 mg, semaglutyd 2 mg), w porównaniu z placebo lub aktywnym komparatorem. Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją (RCTs) z okresem obserwacji (follow-up) od 12 do 78 tyg. Liczba włączonych badań pierwotnych: 40 RCTs (N=26 490 pacjentów) Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych: • średnia różnica w zmianie HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej, • średnia różnica w zmianie w stosunku do wartości wyjściowych dla: stężenia glukozy we krwi na czczo (FPG), stężenia glukozy po posiłku (PPG), masy ciała (BW), skurczowego (SBP) i rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP), poziomu cholesterolu LDL (LDL-c), • częstości występowania epizodów hipoglikemii (poziom glukozy we krwi poniżej 70 mg/dl).	Kryteria Cook'a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o krytycznie niskiej wiarygodności
Karagiannis 2023	Cel badania: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TZP względem SEM u dorosłych z cukrzycą typu 2 Rodzaj badania: przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową (NMA) Przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library (data przeszukania: 11.11.2023 r.) Populacja docelowa – kryteria włączenia dla badań pierwotnych: • dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych: • TZP (5, 10 15 mg s.c. QW), przez co najmniej 12 tyg., • SEM (0,5, 1, 2 mg s.c. QW), przez co najmniej 12 tyg. w porównaniu do siebie nawzajem, placebo lub innych leków hipoglikemizujących. Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją (RCTs) Liczba włączonych badań pierwotnych: 28 RCTs (N=23 622 pacjentów) Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych: • zmiana HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej, • zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej, • odsetek pacjentów osiągający cel terapeutyczny HbA1c ≤6,5%, <7%, • odsetek pacjentów osiągający co najmniej 10% redukcje masy ciała, • bezpieczeństwo: częstość występowania nudności, wymiotów, biegunki; dyskontynuacja leczenia z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); ciężka hipoglikemia (zdarzenie hipoglikemiczne wymagające pomocy)	Kryteria Cook'a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o krytycznie niskiej wiarygodności

[illegible]

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 oraz 7 AKL Wnioskodawcy (oraz Aneks B). We wskazanych powyżej rozdziałach AKL zostało opisane również inne badanie (SURPASS-4) włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Metodyka przeglądu systematycznego (w tym strategia wyszukiwania) przeprowadzonego przez Wnioskodawcę nie budzi zastrzeżeń Analityków Agencji.

Ocena jakości badań przeprowadzona przez Wnioskodawcę została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Szczegółowe informacje przedstawiono w AKL.

Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez Wnioskodawcę:

- „Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie zostało przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa. Najważniejsze rozbieżności dotyczyły liczby wcześniej stosowanych OAD, wyjściowego poziomu HbA1c oraz obecności powikłań sercowo-naczyniowych. Tym niemniej, dostępne dane wskazują, że efekt terapeutyczny TZP w zakresie wpływu na kontrolę glikemii, a także na inne parametry, w tym antropometryczne i kardiometaboliczne jest niezależny od obecności dodatkowych czynników ryzyka definiujących populację docelową niniejszej analizy. Ponadto w populacji pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym dostępne jest jedno badanie randomizowane (SURPASS-4) poświęcone ocenie parametrów odnoszących się do kontroli glikemii oraz jakości życia, a także jedno badanie z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej (Anson 2024) poświęcone ocenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Tym samym, pomimo pewnych różnic pomiędzy populacją docelową niniejszej analizy a populacją dostępnych badań, dostępne dane jednoznacznie wskazują korzyści ze stosowania TZP oraz jego przewagę względem analogów GLP-1.
- Główne badania kliniczne dla TZP zakwalifikowane do analizy klinicznej (SURPASS-4 i SURPASS-2) to prace ukierunkowane na ocenę zastępczych punktów końcowych (surogatów), tj. zmianę poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych. Warto jednak zwrócić uwagę, że w licznych doniesieniach naukowych wykazano związek tego parametru z istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Ponadto w ramach niniejszej

analizy klinicznej oprócz zastępczych punktów końcowych oceniano również istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak jakość życia czy ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Ponadto, w ramach oceny profilu bezpieczeństwa nie tylko potwierdzono, że TZP nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego, co jest koniecznym wymogiem przy dopuszczaniu leków do stosowania T2DM, ale obserwowano nawet korzystną tendencję, wskazującą potencjalnie na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto, dostępne są także wyniki badań z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej (Anson 2024), w którym oceniano ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

- Długość okresu leczenia w zakwalifikowanych badaniach oscylowała w zakresie 40-104 tyg., natomiast w praktyce terapia może być stosowana dłużej. Warto jednak zwrócić uwagę, że w opinii EMA był to okres wystarczający do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji pacjentów z T2DM.
- W głównym badaniu klinicznym dla tirzepatytu, które zostało przeprowadzone w populacji o wysokim stopniu podobieństwa do populacji docelowej (SURPASS-4), pacjenci z grupy kontrolnej stosowali insulinę glarginę, która w warunkach polskich, w analizowanej grupie docelowej, nie jest odpowiednim komparatorem dla tirzepatytu. Z tego względu wnioskowanie w analizie klinicznej zostało oparte o wyniki porównania pośredniego TZP z analogami GLP-1 tj. SEM, DUL. Ponadto, uwzględniono również wyniki badania SURPASS-2, w którym bezpośrednio porównano TZP z SEM w populacji mniej obciążonej niż populacja docelowa zarówno w zakresie liczby wcześniej stosowanych OAD, jak również ryzyka sercowo-naczyniowego.
- W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności prezentowanych danych w poszczególnych dokumentach źródłowych. Każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych lub stosowano podejście konserwatywne w przypadku braku możliwości ustalenia prawidłowej wartości. Ponadto dla części wyników nie było możliwe określenie metodyki analizy danych (brak informacji o rodzaju zastosowanego estymandu).
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników (np. liczby zdarzeń z % i N) podanych przez autorów badań na wartości imputowane do oszacowania względnych wartości parametrów. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych. Ponadto w przypadku niektórych punktów końcowych, np. odsetek pacjentów z $HbA1c \leq 6,5\%$, zdarzeń niepożądanych w przypadku braku analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania konieczne było wykonanie własnych obliczeń w oparciu o wartości surowe."

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Do AKL włączono badanie SURPASS-4, które nie spełnia kryteriów włączenia do AKL – badanie dotyczy porównania skuteczności i bezpieczeństwa TZP względem insuliny glarginy (IGlar), która nie stanowi komparatora dla tirzepatytu;
- Wykorzystanie w AKL [REDACTED]
- Krytycznie niska wiarygodność wszystkich opracowań wtórnych włączonych do AKL;
- Brak badań pierwotnych o wysokiej wiarygodności (RCT) porównujących skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tirzepatytu z dulaglutydem; dostępne dane w tym zakresie stanowią wyłącznie wyniki metaanaliz sieciowych;
- Brak danych klinicznych dla skuteczności TZP w zakresie wpływu leczenia na klinicznie istotne punkty końcowe, tj. zdarzenia sercowo-naczyniowe;
- Rozbieżne podejście do bezpieczeństwa terapii TZP pomiędzy organami rejestracyjnymi (FDA vs EMA) generuje niepewność w zakresie bezpieczeństwa terapii – w dokumentacji FDA wskazuje się, że tirzepatyd powoduje guzy wywodzące się z komórek C tarczycy u szczurów. Wśród przeciwwskazań do leczenia wymienia się osobistą lub rodzinną historię raka rdzeniastego tarczycy (MTC) lub występowanie zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2). Podkreśla się, że personel medyczny powinien poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku MTC oraz o objawach guzów tarczycy. Dokumentacja rejestracyjna EMA nie zawiera szczegółowych informacji w tym zakresie (w ChPL zawarto jedynie informację o wynikach badań przedklinicznych);
- Heterogeniczność badań pierwotnych stanowiących dane wejściowe do metaanaliz sieciowych.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Jakościowa synteza wyników Wnioskodawcy została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Niemniej jednak wątpliwości budzi włączenie do AKL badania SURPASS-4, nie spełniającego zdefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu z uwagi na komparator w badaniu.

Wnioskodawca nie przeprowadził ilościowej syntezy wyników, natomiast wykorzystał [redacted] uwzględnionego w AKL Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie aktualizacyjne. Zidentyfikowano 2 badania spełniające kryteria włączenia [redacted]. Wnioskodawca wskazał jednak, że potencjalne włączenie ww. badań [redacted], nie miałyby większego wpływu na uzyskane wyniki dla porównania tirzepatydu ze zdefiniowanymi w analizie klinicznej komparatorami, tj. dulaglutydem i semaglutydem. Tym samym przedstawione w analizie klinicznej wyniki uznano za aktualne.

Analitycy Agencji stwierdzili nieliczne błędy ekstrakcji danych w AKL, dotyczące wyników [redacted]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej – RCT

Wyniki badania SURPASS-2 po 40 tygodniach obserwacji wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatydu względem semaglutydu w zakresie:

- **kontroli glikemii** – dla następujących punktów końcowych:
 - **redukcja stężenia HbA1c względem wartości wyjściowych** – korzystny efekt terapeutyczny zaobserwowano dla wszystkich dawek TZP (5, 10 i 15 mg), przy czym największą redukcję zaobserwowano w przypadku najwyższej dawki, tj. 15 mg. Nie osiągnięto natomiast IS różnic pomiędzy TZP a SEM w przeprowadzonej analizie w podgrupach ze względu na wyjściowe stężenie HbA1c ($\leq 8,5\%$ i $> 8,5\%$);
 - **odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,0\%$ oraz odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$** – IS różnice dla wszystkich dawek TZP (estymand EE) lub dla dawek 10 i 15 mg (estymand TRE);
 - **odsetek pacjentów z HbA1c $< 5,7\%$** – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
 - **zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FSG) względem wartości wyjściowych** – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
 - **zmiana średniej 7-punktowej samodzielnej kontroli glikemii (SMBG) względem wartości wyjściowych** – w odniesieniu do całkowitej średniej dziennej IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
- **redukcji masy ciała** – dla następujących punktów końcowych:
 - **zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych** – IS różnice dla wszystkich dawek TZP, przy czym największą redukcję masy ciała zaobserwowano u pacjentów stosujących najwyższą dawkę TZP, tj. 15 mg;
 - **odsetek pacjentów z $\geq 5\%$ utratą masy ciała** – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
 - **odsetek pacjentów z $\geq 10\%$ utratą masy ciała** – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
 - **odsetek pacjentów z $\geq 10\%$ utratą masy ciała** – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;
- **jakości życia:**
 - **zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg IWQOL-Lite-CT – wynik całkowity** IS różnice dla dawek TZP 10 i 15 mg; dla poszczególnych domen różnice IS odnotowano dla dawek TZP 10 i 15 mg (domena fizyczna), dla wszystkich dawek TZP (domena funkcjonalności fizycznej), dla dawki TZP 15 mg (domena psychospołeczna);
Nie odnotowano natomiast IS różnic w jakości życia ocenianej wg skal EQ VAS oraz EQ-5D-5L (UK).
- **złożonych punktów końcowych:**

- **odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$, $\geq 10\%$ redukcja masy ciała bez klinicznie istotnego (stężenie glukozy we krwi < 54 mg/dl) lub poważnego epizodu hipoglikemii – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;**
- **odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$ oraz z $\geq 5\%$ redukcją masy ciała – IS różnice dla wszystkich dawek TZP (estymand EE);**
- **poprawy parametrów lipidowych:**
 - **zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości wyjściowych – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;**

Nie odnotowano natomiast IS różnic dla zmiany stężenia cholesterolu całkowitego oraz stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych.

Wyniki, w podziale ze względu na rodzaj punktu końcowego (zmienne ciągłe oraz zmienne dychotomiczne) przedstawiono w poniższych tabelach.

Szczegółowe wyniki w zakresie pozostałych punktów końcowych przedstawiono w AKL Wnioskodawcy (rozdział 6.2.1).

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – badanie SURPASS-2 – zmienne ciągłe (na podstawie publikacji Frias 2021 oraz Raportu EMA z 2022 r. zawierającego wyniki badania SURPASS-2)

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	E	Dawka TZP [mg]	TZP + Metformina		SEM + Metformina		MD (95% CI)	p
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych [%]	40	TRE	5	-2,01 (bd)	470	-1,86 (bd)	468	-0,15 (-0,28; -0,03)	0,02
			10	-2,24 (bd)	469			-0,39 (-0,51; -0,26)	<0,001
			15	-2,30 (bd)	469			-0,45 (-0,57; -0,32)	<0,001
		EE	5	-2,09 (0,047)	470	-1,86 (0,048)	468	-0,23 (-0,36; -0,10)	<0,001
			10	-2,37 (0,048)	469			-0,51 (-0,64; -0,38)	<0,001
			15	-2,46 (0,048)	469			-0,60 (-0,73; -0,47)	<0,001
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów z początkowym HbA1c $\leq 8,5\%$ [%]	40	TRE	5	-1,53 (bd)	284	-1,38 (bd)	287	-0,15 (-0,30; -0,01)	bd
			10	-1,73 (bd)	278			-0,35 (-0,50; -0,20)	bd
			15	-1,78 (bd)	286			-0,40 (-0,54; -0,25)	bd
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów z początkowym HbA1c $> 8,5\%$ [%]			5	-2,83 (bd)	167	-2,68 (bd)	156	-0,16 (-0,39; 0,08)	bd
			10	-3,14 (bd)	167			-0,46 (-0,70; -0,23)	bd
			15	-3,22 (bd)	161			-0,55 (-0,78; -0,31)	bd
Zmiana FSG względem wartości wyjściowych [mg/dl]	40	TRE	5	-54,8 (bd)	470	-49,4 (bd)	468	-5,4 (-9,7; -1,1)	<0,05
			10	-59,1 (bd)	469			-9,7 (-14,1; -5,2)	<0,001
			15	-60,2 (bd)	469			-10,8 (-15,1; -6,5)	<0,001
		EE	5	-56,0 (bd)	470	-48,6 (bd)	468	-7,3 (-11,7; -3,0)	<0,01
			10	-61,6 (bd)	469			-13,0 (-17,4; -8,6)	<0,001
			15	-63,4 (bd)	469			-14,7 (-19,1; -10,3)	<0,001
Zmiana 7-punktowej SMBG względem wartości wyjściowych – całodniowa średnia dzienna [mg/ml]	40	EE	5	-65,4 (bd)	470	-61,4 (bd)	468	-4,0 (-6,9; -1,1)	<0,01
			10	-70,6 (bd)	469			-9,2 (-12,1; -6,3)	<0,001
			15	-74,3 (bd)	469			-12,9 (-15,8; -10,0)	<0,001
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych [kg]	40	TRE	5	-7,6 (bd)	470	-5,7 (bd)	468	-1,9 (2,8; -1,0)	<0,001
			10	-9,3 (bd)	469			-3,6 (-4,5; -2,7)	<0,001
			15	-11,2 (bd)	469			-5,5 (-6,4; -4,6)	<0,001
		EE	5	-7,8 (0,33)	470	-6,2 (0,33)	468	-1,7 (-2,6; -0,7)	<0,001
			10	-10,3 (0,34)	469			-4,1 (-5,0; -3,2)	<0,001
			15	-12,4 (0,34)	469			-6,2 (-7,1; -5,3)	<0,001
Zmiana stężenia trójglicerydów	40	EE	5	-19,0 (1,52)	470	-11,5 (1,67)	468	-8,4 (-13,1; -3,5)	<0,001
			10	-24,1 (1,45)	469			-14,2 (-18,6; -9,6)	<0,001

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	E	Dawka TZP [mg]	TZP + Metformina		SEM + Metformina		MD (95% CI)	p
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
względem wartości wyjściowych [%]			15	-24,8 (1,43)	469			-15,0 (-19,3; -10,4)	<0,001
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości wyjściowych [%]	40	EE	5	-5,49 (0,83)	470	-4,78 (0,84)	468	-0,74 (-3,15; 1,72)	NS
			10	-5,96 (0,84)	469			-1,24 (-3,65; 1,23)	NS
			15	-6,26 (0,84)	469			-1,55 (-3,95; 0,91)	NS
Zmiana stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych [%]	40	EE	5	-7,68 (1,45)	470	-6,39 (1,48)	468	-1,4 (-5,59; 3,02)	NS
			10	-5,59 (1,51)	469			0,9 (-3,5; 5,39)	NS
			15	-5,15 (1,51)	469			1,3 (-3,04; 5,87)	NS
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w zakresie fizycznej	40	EE	5	9,4 (bd)	417	7,3 (bd)	414	2,1 (-0,1; 4,4)	NS
			10	9,9 (bd)	401			2,6 (0,4; 4,9)	<0,05
			15	11,3 (bd)	395			4,0 (1,8; 6,3)	<0,001
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w zakresie funkcjonalności fizycznej	40	EE	5	10,4 (bd)	417	7,9 (bd)	414	2,6 (0,2; 5,0)	<0,05
			10	10,6 (bd)	401			2,8 (0,4; 5,2)	<0,05
			15	12,2 (bd)	395			4,4 (1,9; 6,8)	<0,001
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w zakresie psychospołecznej	40	EE	5	9,0 (bd)	417	7,6 (bd)	414	1,5 (-0,5; 3,5)	NS
			10	9,2 (bd)	401			1,6 (-0,4; 3,7)	NS
			15	10,2 (bd)	395			2,7 (0,6; 4,7)	<0,05
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg IWQOL-Lite-CT – wynik całkowity	40	EE	5	9,2 (bd)	417	7,4 (bd)	414	1,7 (-0,2; 3,6)	NS
			10	9,4 (bd)	401			2,0 (0,0; 3,9)	<0,05
			15	10,6 (bd)	394			3,1 (1,2; 5,1)	<0,01
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg EQ-5D-5L (UK)	40	EE	5	0,04 (bd)	415	413	0,04 (bd)	0,00 (-0,02; 0,02)	NS
			10	0,04 (bd)	401			0,01 (-0,01; 0,03)	NS
			15	0,04 (bd)	395			0,00 (-0,02; 0,02)	NS
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg EQ VAS	40	EE	5	8,3 (bd)	418	414	7,8 (bd)	0,5 (-1,2; 2,2)	NS
			10	8,8 (bd)	402			1,1 (-0,7; 2,8)	NS
			15	8,7 (bd)	395			1,0 (-0,8; 2,7)	NS

E – estymand; bd – brak danych; FSG (ang. *Fasting Serum Glucose*) – stężenie glukozy we krwi na czczo, SMBG (ang. *Self-Monitoring of Blood Glucose*) – 7-punktowa samodzielnej kontroli glikemii; NS – nieistotne statystycznie

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – badanie SURPASS-2 – zmienne dychotomiczne (na podstawie publikacji Frias 2021 oraz Raportu EMA z 2022 r. zawierającego wyniki badania SURPASS-2 oraz abstraktu Bergman 2023)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	E	Dawka TZP [mg]	n/N (%)		RR ^a / OR ^b (95% CI)	p ^b	RD/NNT (95% CI) ^a
				TZP + Metformina	SEM + Metformina			
Odsetek pacjentów z HbA1c <7,0%	40	TRE	5	385 ^a /470 (82)	370 ^a /468 (79)	RR=1,04 (0,97; 1,10)	NS	RD=0,03 (-0,02; 0,08)
			10	401 ^a /469 (86)		RR=1,08 (1,02; 1,15)	<0,01	16 (9; 64)
			15	404 ^a /469 (86)		RR=1,09 (1,03; 1,16)	<0,01	15 (9; 45)
		EE	5	394/470 (85)	374/468 (81)	OR=1,54 (1,06; 2,23)	0,023	nd
			10	408/469 (89)		OR=2,14 (1,44; 3,17)	<0,001	nd
			15	428/469 (92)		OR=3,03 (1,97; 4,66)	<0,001	nd
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5%	40	TRE	5	324 ^a /470 (69)	298 ^a /468 (64)	RR=1,08 (0,99; 1,19)	NS	RD=0,05 (-0,01; 0,11)
			10	362 ^a /469 (77)		RR=1,21 (1,11; 1,32)	<0,001	8 (6; 13)
			15	374 ^a /469 (80)		RR=1,25 (1,15; 1,36)	<0,001	7 (5; 10]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	E	Dawka TZP [mg]	n/N (%)		RR ^a / OR ^b (95% CI)	p ^b	RD/NNT (95% CI) ^a
				TZP + Metformina	SEM + Metformina			
		EE	5	341/470 (74)	305/468 (66)	OR=1,63 (1,20; 2,21)	<0,01	nd
			10	377/469 (82)		OR=2,75 (1,98; 3,82)	<0,001	nd
			15	404/469 (87)		OR=3,95 (2,78; 5,61)	<0,001	nd
Odsetek pacjentów z HbA1c <5,7%	40	TRE	5	127 ^a /470 (27)	88 ^a /468 (19)	RR=1,44 (1,13; 1,83)	<0,001	13 (8; 35)
			10	187 ^a /469 (40)		RR=2,12 (1,70; 2,64)	<0,001	5 (4; 7)
			15	214 ^a /469 (46)		RR=2,43 (1,96; 3,00)	<0,001	4 (4; 5)
		EE	5	135/470 (29)	91/468 (20)	OR=1,86 (1,35; 2,57)	NS	nd
			10	205/469 (45)		OR=3,94 (2,88; 5,39)	<0,001	nd
			15	236/469 (51)		OR=5,10 (3,73; 6,97)	<0,001	nd
Odsetek pacjentów z ≥5% utratą masy ciała	40	TRE	5	307 ^a /470 (65)	253 ^a /468 (54)	RR=1,21 (1,09; 1,34)	<0,001	9 (6; 20)
			10	357 ^a /469 (76)		RR=1,41 (1,28; 1,55)	<0,001	5 (4; 7)
			15	374 ^a /469 (80)		RR=1,48 (1,34; 1,62)	<0,001	4 (4; 6)
		EE	5	316/470 (69)	270/468 (58)	OR=1,58 (1,20; 2,08)	<0,01	nd
			10	378/469 (82)		OR=3,49 (2,57; 4,75)	<0,001	nd
			15	400/469 (86)		OR=4,60 (3,32; 6,38)	<0,001	nd
Odsetek pacjentów z ≥10% utratą masy ciała	40	TRE	5	162 ^a /470 (34)	112 ^a /468 (24)	RR=1,44 (1,17; 1,77)	<0,001	9 (7; 22)
			10	219 ^a /469 (47)		RR=1,95 (1,62; 2,36)	<0,001	5 (4; 6)
			15	267 ^a /469 (57)		RR=2,38 (1,99; 2,85)	<0,001	4 (3; 6)
		EE	5	165/470 (36)	117/468 (25)	OR=1,68 (1,26; 2,25)	<0,001	nd
			10	243/469 (53)		OR=3,58 (2,69; 4,77)	<0,001	nd
			15	301/469 (65)		OR=5,85 (4,37; 7,82)	<0,001	nd
Odsetek pacjentów z ≥15% utratą masy ciała	40	TRE	5	69 ^a /470 (15)	37 ^a /468 (8)	RR=1,86 (1,27; 2,71)	<0,01	15 (10; 37)
			10	112 ^a /469 (24)		RR=3,02 (2,13; 4,28)	<0,001	7 (5; 9)
			15	168 ^a /469 (36)		RR=4,53 (3,25; 6,32)	<0,001	4 (4; 5)
		EE	5	70/470 (15)	40/468 (9)	OR=1,92 (1,27; 2,90)	<0,01	nd
			10	127/469 (28)		OR=4,27 (2,90; 6,29)	<0,001	nd
			15	185/469 (40)		OR=7,44 (5,09; 10,87)	<0,001	nd
Złożony punkt końcowy: odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5%, ≥10% redukcja masy ciała bez klinicznie istotnego (stężenie glukozy we krwi <54 mg/dl) lub poważnego epizodu hipoglikemii	40	EE	5	148/470 (32)	37 ^a /468 (8)	OR=1,76 (1,30; 2,39)	bd	nd
			10	233/469 (51)		OR=4,12 (3,06; 5,55)	bd	nd
			15	279/469 (60)		OR=5,97 (4,43; 8,06)	bd	nd
Złożony punkt końcowy: odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5% oraz z ≥5% redukcją masy	40	EE	5	312 ^a /470 (66)	253 ^a /468 (54)	RR=1,23 (1,11; 1,36)	<0,001	9 (6; 17)
			10	374 ^a /469 (80)		RR=1,48 (1,34; 1,62)	<0,001	4 (4; 6)
			15	396 ^a /469 (85)		RR=1,56 (1,42; 1,71)	<0,001	4 (3; 5)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	E	Dawka TZP [mg]	n/N (%)		RR ^a / OR ^b (95% CI)	p ^b	RD/NNT (95% CI) ^a
				TZP + Metformina	SEM + Metformina			
ciała								

E – estymand; nd – nie dotyczy; NS – nieistotne statystycznie;

^a obliczenia własne Wnioskodawcy; ^b raportowane przez autorów publikacji

Wyniki w zakresie skuteczności praktycznej

Wyniki w zakresie skuteczności praktycznej uzyskane w 12-miesięcznym okresie obserwacji dla porównania TZP vs SEM wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia neuropatii cukrzycowej, udaru mózgu oraz złożonego punktu końcowego obejmującego: niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwieny mózgu i zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Ponadto w grupie TZP zamiennie niższe było zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – Anson 2024

Punkt końcowy		OB [mies.]	n/N (%)		HR (95% CI)	p
			TZP	SEM		
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny		12	8/4223 (<1)	25/4223 (1)	0,33 (0,15; 0,73)	0,004
Powikłania makronaczyniowe	Choroba niedokrwienna serca		96/3503 (3)	99/3467 (3)	0,99 (0,75; 1,31)	0,923
	Udar mózgu		14/4108 (<1)	32/4113 (1)	0,45 (0,24; 0,84)	0,010
	Niewydolność serca		32/3892 (1)	46/3869 (1)	0,71 (0,45; 1,12)	0,140
	Ostry zespół wieńcowy		55/4025 (1)	59/4041 (1)	0,96 (0,67; 1,39)	0,840
	Złożony punkt końcowy ^{a,b}		50/3668 (1)	94/3623 (3)	0,54 (0,38; 0,76)	<0,001
Powikłania mikronaczyniowe	Retinopatia cukrzycowa		239/3853 (6)	216/3867 (6)	1,12 (0,93; 1,35)	0,225
	Nefropatia cukrzycowa		157/3925 (4)	135/3969 (3)	1,18 (0,94; 1,49)	0,151
	Neuropatia cukrzycowa		592/3314 (18)	528/3379 (16)	1,14 (1,02; 1,29)	0,024
Inne	Wystąpienie myśli samobójczych i/lub prób samobójczych		7/4223 (<1)	13/4223 (<1)	0,55 (0,22; 1,37)	0,192

^a punkt obejmował: niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwieny mózgu, zgon z jakiegokolwiek przyczyny;

^b całkowita liczba osób doświadczających złożonego wyniku była mniejsza niż suma poszczególnych zdarzeń, ponieważ w celu lepszego ustalenia pierwotnego działania zapobiegawczego TZP na czas do pierwszego poważnego niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE), osoby z historią któregośkolwiek ze składowych zdarzeń zostały wyłączone z analizy złożonego wyniku.

Wyniki badań wtórnych

Ayesh 2024

Wyniki metaanalizy sieciowej Ayesh 2024 wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatyd w dawce 15 mg nad semaglutydem (w dawkach: 2 mg, 1 mg oraz 0,5 mg) oraz dulaglutydem (w dawkach: 1,5 mg oraz 0,75 mg) w zakresie redukcji HbA1C. Tirzepatyd w niższych dawkach (10 i 5 mg) wykazał natomiast przewagę nad semaglutydem (w dawkach: 1 mg oraz 0,5 mg) oraz dulaglutydem (w dawkach: 1,5 mg oraz 0,75 mg). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w zakresie redukcji HbA1C (%)

MD (95%CI)							
Tirzepatyd 15 mg							
-0,13 (-0,18; -0,07)	Tirzepatyd 10 mg						
-0,26 (-0,40; -0,12)	-0,13 (-0,27; 0,01)	Semaglutyd 2 mg					
-0,36 (-0,41; -0,30)	-0,23 (-0,28; -0,17)	-0,10 (-0,24; 0,04)	Tirzepatyd 5 mg				
-0,44 (-0,52; -0,36)	-0,31 (-0,39; -0,23)	-0,18 (-0,30; -0,06)	-0,08 (-0,16; -0,01)	Semaglutyd 1 mg			
-0,78 (-0,87; -0,68)	-0,65 (-0,74; -0,55)	-0,52 (-0,66; -0,37)	-0,42 (-0,51; -0,33)	-0,34 (-0,42; -0,25)	Semaglutyd 0,5 mg		
-0,89 (-0,98; -0,81)	-0,76 (-0,85; -0,68)	-0,63 (-0,78; -0,49)	-0,54 (-0,63; -0,45)	-0,45 (-0,54; -0,37)	-0,12 (-0,21; -0,03)	Dulaglutyd 1,5 mg	
-1,17 (-1,25; -1,09)	-1,05 (-1,13; -0,97)	-0,92 (-1,06; -0,77)	-0,82 (-0,90; -0,74)	-0,74 (-0,82; -0,65)	-0,40 (-0,48; -0,32)	-0,28 (-0,35; -0,21)	Dulaglutyd 0,75 mg

Caruso 2023

Wyniki metaanalizy sieciowej Caruso 2023 wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatyd w dawce 15 oraz 10 mg nad semaglutylem (w dawce 2 mg) oraz dulaglutylem (w dawkach: 1,5 mg oraz 0,75 mg) w zakresie redukcji HbA1C. Tirzepatyd w najniższej dawce (5 mg) wykazał istotną statystycznie przewagę wyłącznie nad dulaglutylem w obu ocenianych dawkach (4,5 mg i 3 mg).

Wyniki dla skuteczności mierzonej redukcją masy ciała wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatyd w wszystkich ocenianych dawkach nad semaglutylem oraz dulaglutylem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 13. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w zakresie redukcji HbA1C (%)

MD (95%CI)					
Tirzepatyd 15 mg					
-0,14 (-0,31; 0,04)	Tirzepatyd 10 mg				
-0,37 (-0,56; -0,18)	-0,24 (-0,42; -0,05)	Tirzepatyd 5 mg			
-0,81 (-1,40; -0,23)	-0,68 (-1,26; -0,09)	-0,44 (-1,03; 0,15)	Semaglutyd 2 mg		
-0,89 (-1,31; -0,48)	-0,76 (-1,17; -0,34)	-0,52 (-0,94; -0,10)	-0,08 (-0,74; 0,58)	Dulaglutyd 4,5 mg	
-1,00 (-1,41; -0,59)	-0,86 (-1,28; -0,45)	-0,63 (-1,05; -0,21)	-0,19 (-0,85; 0,47)	-0,11 (-0,50; 0,29)	Dulaglutyd 3 mg

Tabela 14. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w zakresie redukcji masy ciała (kg)

MD (95%CI)					
Tirzepatyd 15 mg					
-1,81 (-2,13; -1,49)	Tirzepatyd 10 mg				
-4,63 (-4,95; -4,31)	-2,82 (-3,15; -2,49)	Tirzepatyd 5 mg			
-6,47 (-6,97; -5,97)	-4,66 (-5,17; -4,14)	-1,84 (-2,36; -1,32)	Dulaglutyd 4,5 mg		
-6,56 (-7,38; -5,73)	-4,74 (-5,58; -3,91)	-1,93 (-2,76; -1,09)	-0,08 (-0,95; 0,78)	Semaglutyd 2 mg	
-6,93 (-7,42; -6,43)	-5,11 (-5,63; -4,60)	-2,30 (-2,81; -1,78)	-0,45 (-0,89; -0,02)	-0,37 (-1,24; 0,50)	Dulaglutyd 3 mg

Karagiannis 2023

Wyniki metaanalizy sieciowej Karagiannis 2023 wskazują, że w zakresie redukcji HbA1C jedynie tirzepatyd w dawce 15 wykazał istotną statystycznie przewagę nad semaglutylem (w dawce 2 mg). Tirzepatyd we wszystkich ocenianych dawkach wykazał przewagę nad semaglutylem (w dawkach 1 mg i 0,5 mg).

Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała u pacjentów leczonych tirzeptydem w dawce 15 mg względem chorych leczonych semaglutylem, niezależnie od dawki. Tirzepatyd w dawce 10 mg wykazał istotną statystycznie przewagę nad semaglutylem w dawce 1 mg i 0,5 mg, a tirzepatyd w dawce 5 mg – nad semaglutylem w dawce 0,5 mg.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 15. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w zakresie redukcji HbA1C (%)

MD (95%CI)					
Tirzepatyd 15 mg					
-0,12 (-0,23; -0,01)	Tirzepatyd 10 mg				
-0,37 (-0,49; -0,25)	-0,25 (-0,37; -0,13)	Tirzepatyd 5 mg			
-0,38 (-0,75; -0,01)	-0,25 (-0,63; 0,12)	-0,01 (-0,38; 0,37)	Semaglutyd 2 mg		
-0,58 (-0,72; -0,43)	-0,45 (-0,60; -0,31)	-0,21 (-0,36; -0,06)	-0,20 (-0,54; 0,14)	Semaglutyd 1 mg	
-0,88 (-1,04; -0,71)	-0,76 (-0,93; -0,58)	-0,51 (-0,68; -0,33)	-0,50 (-0,86; -0,14)	-0,30 (-0,42; -0,18)	Semaglutyd 0,5 mg

Tabela 16. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w zakresie redukcji masy ciała (kg)

MD (95%CI)					
Tirzepatyd 15 mg					
-1,87 (-2,85; -0,90)	Tirzepatyd 10 mg				
-4,30 (-5,31; -3,29)	-2,43 (-3,44; -1,41)	Tirzepatyd 5 mg			
-4,60 (-7,94; -1,26)	-2,73 (-6,08; 0,63)	-0,30 (-3,67; 3,07)	Semaglutyd 2 mg		
-5,40 (-6,64; -4,15)	-3,53 (-4,80; -2,25)	-1,10 (-2,41; 0,21)	-0,80 (-3,90; 2,30)	Semaglutyd 1 mg	
-7,05 (-8,47; -5,63)	-5,18 (-6,63; -3,74)	-2,75 (-4,23; -1,28)	-2,46 (-5,72; 0,81)	-1,66 (-2,66; -0,65)	Semaglutyd 0,5 mg

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu SURPASS-2, w 40-tygodniowym okresie obserwacji, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP a SEM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym ogółem, zgonów, zapalenia trzustki a także hipoglikemii (w tym poważnej hipoglikemii). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie większa w grupie pacjentów otrzymujących tirzepatyd w porównaniu do grupy otrzymującej SEM; najczęstszym SAE we wszystkich grupach było zapalenie płuc w przebiegu COVID-19. W grupie TZP istotnie wyższy był również odsetek AE prowadzących do zaprzestania leczenia (dot. TZP w dawkach 10-15 mg).

Najczęściej raportowanymi AE były zdarzenia dotyczące układu pokarmowego (nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmniejszenie apetytu i ból brzucha); dla większości z nich nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP a SEM. Istotnie większą częstość występowania raportowano w przypadku biegunki (dla porównania TZP 10 mg vs SEM) oraz zmniejszenia apetytu (dla porównania TZP 15 mg vs SEM). Ponadto w grupach otrzymujących TZP znamienne wyższe było ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wkłucia.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie SURPASS-2 (Frias 2021)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka TZP [mg]	n/N (%)		RR (95% CI) ^a	NNH (95% CI) ^a
			TZP + Metformina	SEM + Metformina		
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (AE)	40	5	299/470 (64)	301/469 (64)	0,99 (0,90; 1,09)	nd
		10	322/469 (69)		1,07 (0,98; 1,17)	nd
		15	324/470 (69)		1,07 (0,98;1,18)	nd
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)		5	33/470 (7)	13/469 (3)	2,53 (1,35; 4,75)	23 (14; 66)
		10	25/469 (5)		1,92 (1,00; 3,71)	39 (19; 2466)
		15	27/470 (6)		2,07 [1,08; 3,97]	33 (18; 251)
Zgon*		5	4/470 (1)	1/469 (<1)	3,99 (0,45; 35,58)	nd
		10	4/469 (1)		4,00 (0,45; 35,65)	nd
		15	4/470 (1)		3,99 (0,45; 35,58)	nd
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		5	28/470 (6)	19/469 (4)	1,47 (0,83; 2,60)	nd
		10	40/469 (9)		2,11 (1,24; 3,58)	22 (13; 72)
		15	40/470 (9)		2,10 (1,24; 3,57)	22 (13; 73)
AE związane z przewodem pokarmowym ogółem		5	188/470 (40)	193/469 (41)	0,97 (0,83; 1,13)	nd
		10	216/469 (46)		1,12 (0,97; 1,30)	nd
		15	211/470 (45)		1,09 (0,94; 1,26)	nd
Nudności		5	82/470 (17)	84/469 (18)	0,97 (0,74; 1,28)	nd
		10	90/469 (19)		1,07 (0,82; 1,40)	nd
		15	104/470 (22)		1,24 (0,95; 1,60)	nd
Biegunka		5	62/470 (13)	54/469 (12)	1,15 (0,81; 1,61)	nd
		10	77/469 (16)		1,43 (1,03; 1,97)	NNH = 20 (10; 208)
		15	65/470 (14)		1,20 (0,86; 1,68)	nd
Wymioty		5	27/470 (6)	39/469 (8)	0,69 (0,43; 1,11)	nd
		10	40/469 (9)		1,03 (0,67; 1,56)	nd
		15	46/470 (10)		1,18 (0,78; 1,77)	nd
Niestrawność		5	34/470 (7)	31/469 (7)	1,09 (0,68; 1,75)	nd
		10	29/469 (6)		0,94 (0,57; 1,53)	nd
		15	43/470 (9)		1,38 (0,89; 2,16)	nd
Zmniejszenie apetytu		5	35/470 (7)	25/469 (5)	1,40 (0,85; 2,30)	nd
		10	34/469 (7)		1,36 (0,82; 2,24)	nd
		15	42/470 (9)		1,68 (1,04; 2,70)	27 (14; 310)
Zaparcia		5	32/470 (7)	27/469 (6)	1,18 (0,72; 1,94)	nd
		10	21/469 (4)		0,78 (0,45; 1,36)	nd
		15	21/470 (4)		0,78 (0,45; 1,35)	nd

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka TZP [mg]	n/N (%)		RR (95% CI) ^a	NNH (95% CI) ^a
			TZP + Metformina	SEM + Metformina		
Ból brzucha		5	14/470 (3)	24/469 (5)	0,58 (0,30; 1,11)	nd
		10	21/469 (4)		0,88 (0,49; 1,55)	nd
		15	24/470 (5)		1,00 (0,58; 1,73)	nd
Reakcje w miejscu wkłucia		5	9/470 (2)	1/469 (<1)	8,98 (1,14; 70,61)	NNH = 58 (33; 253)
		10	13/469 (3)		13,00 (1,71; 98,98)	NNH = 39 (24; 98)
		15	21/470 (4)		20,69 (2,83; 155,15)	NNH = 23 (16; 42)
Zapalenie trzustki		5	0/470 (0)	3/469 (1)	0,14 (0,01; 2,75)	nd
		10	2/469 (<1)		0,67 (0,11; 3,97)	nd
		15	2/470 (<1)		0,67 (0,11; 3,96)	nd
Hipoglikemia (poziom glukozy we krwi <54 mg/dl)		5	3/470 (1)	2/469 (<1)	1,50 (0,25; 8,92)	nd
		10	1/469 (<1)		0,50 (0,05; 5,50)	nd
		15	8/470 (2)		3,99 (0,85; 18,70)	nd
Poważna hipoglikemia		5	1/470 (<1)	0/469 (0)	2,99 (0,12; 73,30)	nd
		10	0/469 (0)		1,00 (0,02; 50,29)	nd
		15	1/470 (<1)**		2,99 (0,12; 73,30)	nd

*Zgony również uwzględniane jako poważne zdarzenia niepożądane i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Żaden ze zgonów nie został uznany przez badaczy za związany z tirzepatydem lub semaglutydem. Wszystkie zgony zostały rozstrzygnięte przez zewnętrzną komisję lekarzy z doświadczeniem kardiologicznym; ** u pacjenta wystąpił incydent hipoglikemiczny, który według badacza nie został uznany za poważny, ale został zgłoszony jako poważne zdarzenie niepożądane; ^a Obliczenia własne Wnioskodawcy; Nd – nie dotyczy

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Informacje na podstawie innych źródeł

W dokumentacji rejestracyjnej FDA (*label*) dla produktu leczniczego Mounjaro wskazuje się, że tirzepatyd powoduje guzy wywodzące się z komórek C tarczycy u szczurów. Równocześnie wskazuje się, że znaczenie tych

obserwacji u ludzi nie zostało ustalone. Niemniej jednak, wśród przeciwwskazań do leczenia, wymienia się osobistą lub rodzinną historię raka rdzeniastego tarczycy (MTC) lub występowanie zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2). Podkreśla się, że personel medyczny powinien poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku MTC oraz o objawach guzów tarczycy.

W kontekście powyższego należy zwrócić uwagę na odmienne podejście EMA do kwestii bezpieczeństwa terapii. Dokumentacja rejestracyjna EMA (ChPL) nie zawiera szczegółowych informacji w tym zakresie. Zwraca się uwagę na rozbieżność podejścia w określeniu przeciwwskazań do leczenia – w ChPL EMA nie wymienia się grup pacjentów wskazanych przez FDA. Wyłącznie w części ChPL odnoszącej się do przedklinicznych danych o bezpieczeństwie zawarto informację o wynikach trwającego 2 lata, przeprowadzonego na szczurach, badania rakotwórczości tirzepatyd w dawkach 0,15, 0,50 i 1,5 mg/kg mc. (0,12-, 0,36- i 1,02-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi [ang. *maximum recommended human dose*, MRHD] ustalonej na podstawie wartości AUC) podawanego we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu, które wskazują na zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju nowotworów tarczycy z komórek C (gruczolaków i raków) we wszystkich dawkach w porównaniu z kontrolą. Równocześnie wskazuje się, że znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane.

Pojawiają się doniesienia wskazujące na zwiększone prawdopodobieństwa rozwoju nowotworów tarczycy u pacjentów stosujących leki z grupy agonistów receptora GLP-1. Analiza przeprowadzona na podstawie danych bazy FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*) za okres 2004 – 2024, mająca na celu ocenę związku między stosowaniem leków z grupy GLP-1 a występowaniem raka tarczycy, wskazuje na potencjalnie zwiększone ryzyko występowania raka tarczycy. Współczynniki ROR (ang. *Reporting odds ratios*) dla poszczególnych leków wynoszą: dla semaglutydu ROR=7,61 (95% CI: 6,37; 9,08), dla dulaglutynu ROR=3,59 (95% CI: 3,03; 4,27), dla liraglutynu ROR=15,59 (95% CI: 13,94; 17,44), dla tirzepatyd ROR=2,09 (95% CI: 1,51; 2,89).

Biorąc pod uwagę powyższe, konieczne jest potwierdzenie profilu bezpieczeństwa tirzepatyd w obserwacjach długoterminowych oraz zasadnym wydaje się monitorowanie pacjentów pod kątem potencjalnego rozwoju raka rdzeniastego tarczycy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Porównywane interwencje

Tirzepatyd (TZP) porównano z semaglutylem (SEM) i dulaglutylem (DUL), w zakresie odpowiadających sobie dawek terapeutycznych:

TZP 5 mg vs SEM 0,5 mg,

TZP 10 mg vs SEM 1 mg,

TZP 15 mg vs SEM 1 mg,

TZP 5 mg vs DUL 1,5 mg,

TZP 10 mg vs DUL 3 mg,

TZP 15 mg vs DUL 4,5 mg.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z T2DM uprzednio leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy, na potrzeby modelowania utożsamiony z okresem 50 lat.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu PRIME Type 2 Diabetes (PRIME T2D). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez implementację danych wejściowych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Silnik obliczeniowy modelu PRIME T2D napisany jest w języku Java 10 z dostępem do modelu poprzez interfejs online. W analizie uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

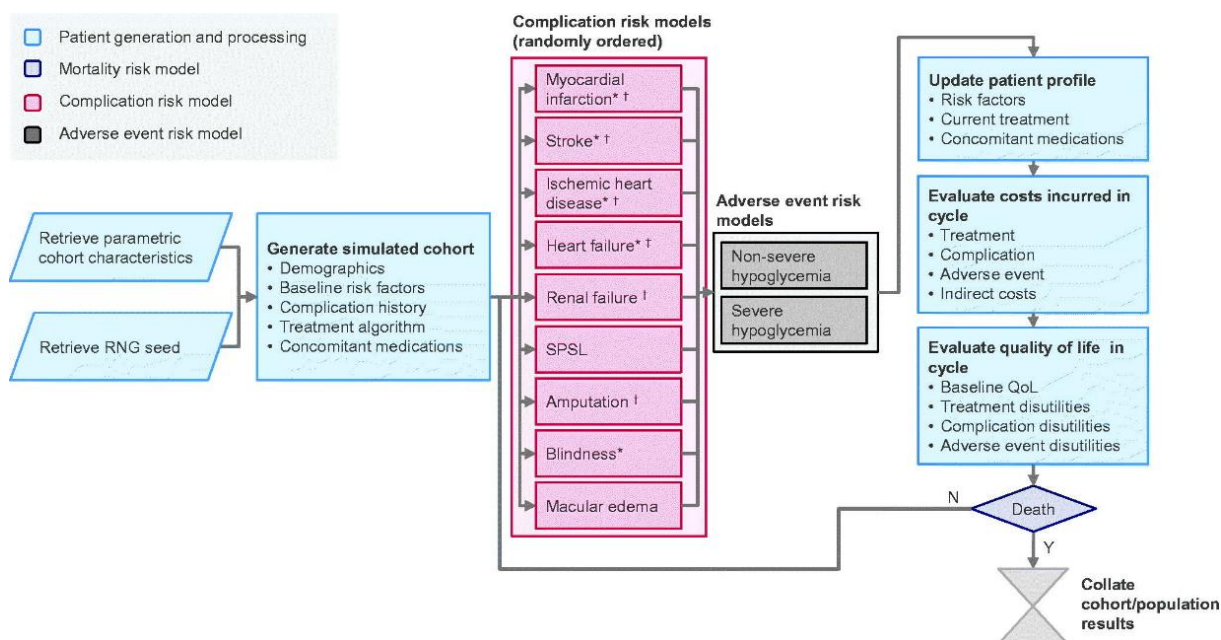
Model PRIME T2D to model mikrosymulacyjny, z dyskretnym modelowaniem zdarzeń w czasie. Model symuluje algorytmy leczenia, występowanie czynników ryzyka oraz prognozuje skumulowaną zapadalność na powikłania makronaczyniowe i mikronaczyniowe, a także występowanie działań niepożądanych (hipoglikemii łagodnej i ciężkiej). Każdy symulowany pacjent jest odrębny (ze względu na próbkowanie charakterystyki kohorty) i jest narażony na ryzyko wystąpienia zdarzeń w rocznych cyklach modelu poprzez losowo uporządkowaną sekwencję modeli ryzyka w dwóch „ramionach” symulacji. Modele ryzyka, zakodowane jako indywidualne „kontrolery”, zostały opracowane w celu modelowania następujących powikłań T2DM: zawał mięśnia sercowego (pierwsze i kolejne zdarzenia), udar mózgu (pierwsze i kolejne zdarzenia), niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, niewydolność nerek, neuropatia (utrata czucia ciśnieniowego), amputacja, owrzodzenie stóp, utrata wzroku, obrzęk płamki żółtej.

Śmiertelność uwzględniono za pomocą odrębnego „kontrolera”, wykorzystującego cztery różne równania ryzyka zależne od historii zdarzeń pacjenta. Podejście łączy śmiertelność związaną z powikłaniami i dane specyficzne dla kraju (Polski), wykorzystując ryzyka zgonu z powodu powikłań z modelu UKPDS OM2 i tablice trwania życia.

Efektywność terapii modelowana jest na podstawie wprowadzonych dla każdej z porównywanych terapii wartości zmiany czynników ryzyka wynikającej ze stosowanego leczenia. Czynniki ryzyka obejmują HbA1c, ciśnienie skurczowe krwi, BMI, szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR), stężenia cholesterolu LDL i HDL, tętno, liczbę białych krwinek i hemoglobinę. Zmiana wartości czynników ryzyka odnoszona jest do wyjściowych poziomów i przypisywana w pierwszym cyklu (roku) modelowania. W kolejnych cyklach poziom czynników ryzyka modelowany jest na podstawie krzywych umożliwiających uwzględnienie albo stałego poziomu danego czynnika albo określonej wartości rocznej zmiany tego poziomu (bezwzględnej lub względnej).

Ponadto model uwzględnia przerywanie / zmianę (intensyfikację) leczenia w przypadku przekroczenia określonego progu czynnika ryzyka (przerywane jest wówczas dotychczas stosowane leczenie). W momencie intensyfikacji leczenia ponownie uwzględniane są zmiany wartości czynników ryzyka, zgodnie z założeniami określonymi dla terapii stosowanej w ramach intensyfikacji. Nie uwzględniono przerywania leczenia z innych przyczyn.

Na poniższym rysunku przedstawiono schematyczną strukturę modelu. Szczegółowy opis modelu znajduje się w rozdz. 2.2 AE Wnioskodawcy.



Rysunek 2. Schemat działania modelu PRIME T2D (AE Wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Charakterystyka wyjściowej kohorty w analizie podstawowej została zaczerpnięta z badania SURPASS-4. Przyjęte na rzecz analizy wartości dla podstawowych parametrów przedstawiono poniżej.

Tabela 22. Charakterystyka wyjściowa populacji

Parametr	Analiza podstawowa			Analiza wrażliwości (scenariusz CH)		Analiza wrażliwości (scenariusz E-2)	
	Średnia	SD	Źródło	Średnia	Źródło	Średnia	Źródło
Udział mężczyzn (%)	■	■	SURPASS-4	44,6	Witek 2012	■	SURPASS-2
Udział palaczy (%)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
Wiek (lata)	■	■	SURPASS-4	63,8	Witek 2012	■	SURPASS-2
Czas trwania cukrzycy (lata)	■	■	SURPASS-4	9,7	Witek 2012	■	SURPASS-2

Parametr	Analiza podstawowa			Analiza wrażliwości (scenariusz CH)		Analiza wrażliwości (scenariusz E-2)	
	Średnia	SD	Źródło	Średnia	Źródło	Średnia	Źródło
Masa ciała (kg)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	bd
Pochodzenie europejskie (%)	■	■	SURPASS-4	100	Założenie	■	SURPASS-2
HbA1c (%)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
SBP (mmHg)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
Cholesterol całkowity (mmol/L)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
LDL (mmol/L)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
HDL (mmol/L)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
BMI (kg/m ²)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
Liczba białych krwinek (10 ⁶ krwinek/mL)	■	■	Wartość domyślna z modelu PRIME	■	Wartość domyślna z modelu PRIME	■	Wartość domyślna z modelu PRIME
Tętno (uderzenia na minutę)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
Hemoglobina (g/dL)	■	■	Wartość domyślna z modelu PRIME	■	Wartość domyślna z modelu PRIME	■	Wartość domyślna z modelu PRIME
Historia powikłań							
Odsetek z migotaniem przedsionków (%)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
Odsetek z albuminurią ≥50 mg/L (%)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2 (założenie, że równoważne z białkomoczem)
Odsetek z chorobą naczyń obwodowych (%)	■	■	SURPASS-4	15,6	Andel 2008 [19]	■	SURPASS-2
Odsetek z historią zawału mięśnia sercowego (%)	■	■	SURPASS-4	12,4	Andel 2008	■	SURPASS-2
Odsetek z historią udaru (%)	■	■	SURPASS-4	7,2	Andel 2008	■	SURPASS-2
Odsetek z chorobą niedokrwienną serca (%)	■	■	SURPASS-4	31,0	Andel 2008	■	SURPASS-2 CSR (oszacowanie jako całkowita liczba zaburzeń pomniejszona o migotanie przedsionków i zawał mięśnia sercowego)
Odsetek z rewaskularyzacją wieńcową (%)	■	■	SURPASS-4	5,4	Jankowski 2011 [20]	■	SURPASS-2
Odsetek z niewydolnością serca (%)	■	■	SURPASS-4	■	SURPASS-4	■	SURPASS-2
Odsetek z owrzodzeniem stopy (%)	■	■	Założenie	3,0	Andel 2008	■	Założenie (nie raportowane w SURPASS-2)

Parametr	Analiza podstawowa			Analiza wrażliwości (scenariusz CH)		Analiza wrażliwości (scenariusz E-2)	
	Średnia	SD	Źródło	Średnia	Źródło	Średnia	Źródło
Odsetek z amputacją (%)			SURPASS-4	1,7	Andel 2008		SURPASS-2
Odsetek z utratą wzroku (%)			SURPASS-4	0,3	Andel 2008		SURPASS-2
Odsetek z niewydolnością nerek (%)			SURPASS-4	3,3	Raport NFZ [21]		SURPASS-2
Odsetek z SPSL/neuropatią (%)			SURPASS-4	32,5	Witek 2012		SURPASS-2

Skuteczność kliniczna

Do określenia efektywności terapii w pierwszym cyklu (roku) analizy ekonomiczne wykorzystano wyniki [REDACTED] [REDACTED] którą przedstawiono w analizie klinicznej. Analizowano następujące punkty końcowe:

- zmiana HbA1c (%),
- zmiana ciśnienia skurczowego krwi (mmHg),
- zmiana stężenia cholesterolu LDL (mmol/L),
- zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/L),
- zmiana masy ciała (kg) / zmiana BMI (kg/m²)⁴.

W kolejnych latach wartości parametrów modelowano zgodnie z tymi samymi równaniami ryzyka dla wszystkich porównywanych interwencji, zgodnie z założeniami opisanymi w rozdziale 3.4 AE Wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ alternatywnych założeń dotyczących efektywności, wykorzystując dane z wariantu analizy wrażliwości [REDACTED] (scenariusz E-1). Dodatkowo, dla porównania TZP 10 mg / 15 mg vs SEM 1 mg przeprowadzono scenariusz (E-2), oparty na wynikach badania SURPASS-2.

Szczegółowy opis danych źródłowych znajduje się w rozdz. 3.2 AE Wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leczenia T2DM tj.:
 - agonistów GLP-1 (TZP, SEM, DUL),
 - pozostałych leków stosowanych w skojarzeniu z agonistami GLP-1,
 - intensyfikacji leczenia (insulina bazowa, testy paskowe, igły).
- koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych (hipoglikemii).

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7. AE Wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wykorzystano dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia pochodzące z przeglądu systematycznego przeprowadzonego na rzecz modelu globalnego w 2020 roku.

Użyteczności związane z powikłaniami i działaniami niepożądanymi

⁴ Dane o zmianie masy ciała zaczerpnięto [REDACTED].

Do analizy włączano w pierwszej kolejności użyteczności określone z wykorzystaniem EQ-5D. Każdemu modelowanemu pacjentowi przypisano bazową wartość użyteczności wynoszącą 0,82 w każdym roku życia, w oparciu o dane z publikacji Hayes 2016. W przypadku wystąpienia powikłania lub zdarzenia niepożądanego, wyjściowa użyteczność była zmniejszana. Przyjęte w analizie podstawowej wartości spadków jakości życia dla poszczególnych powikłań i zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.5.1AE wnioskodawcy.

Użyteczności związane ze zmianą BMI

W obliczeniach uwzględniono poprawę jakości życia związaną ze zmniejszeniem masy ciała w pierwszym roku leczenia agonistą receptora GLP-1. Wykorzystano wyniki opublikowane w badaniu Boye 2022, którego celem było określenie użyteczności stanów zdrowia związanych ze spadkiem masy ciała (o maksymalnie 20%) u pacjentów otyłych w podgrupach z i bez cukrzycy (w analizie wykorzystano dane dot. pacjentów otyłych z T2DM). Do oceny wpływu utraty masy ciała w pierwszym roku symulacji dla TZP, SEM i DUL wykorzystano liniową interpolację użyteczności z ww. badania. Procentową zmianę masy ciała związaną z każdą terapią oraz wynikającą z tego zmianę użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Użyteczność związana ze spadkiem masy ciała dla TZP, SEM i DUL, w pierwszym roku

Interwencja	Zmiana masy ciała	Użyteczność przyjęta w pierwszym roku
TZP 5 mg		
TZP 10 mg		
TZP 15 mg		
SEM 0,5 mg		
SEM 1 mg		
DUL 1,5 mg		
DUL 3 mg		
DUL 4,5 mg		

W każdym kolejnym roku (poza pierwszym) wpływ masy ciała/BMI na jakość życia określano przy użyciu spadku wartości użyteczności -0,0061 dla każdej jednostki BMI powyżej 25 kg/m² we wszystkich symulacjach, na podstawie danych opublikowanych w Bagust 2005.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ

Porównanie	QALY		Δ QALY	Koszty [zł]		Δ Koszty [zł]	ICUR [zł/QALY]
	TZP	Komparator		TZP	Komparator		
TZP 5 mg vs SEM 0,5 mg							165 131
TZP 10 mg vs SEM 1 mg							183 076
TZP 15 mg vs SEM 1 mg							164 538
TZP 5 mg vs DUL 1,5 mg							139 248
TZP 10 mg vs DUL 3 mg							130 013
TZP 15 mg vs DUL 4,5 mg							151 504

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie tirzepatyd (TZP) w miejsce semaglutyd (SEM) i dulaglutyd (DUL) jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR, z perspektywy NFZ, dla porównania tirzepatyd 5 mg vs semaglutyd 0,5 mg wyniósł 165,1 tys. zł / QALY, dla porównania TZP 10 mg vs SEM 1 mg wyniósł 183 tys. zł/QALY, a dla porównania TZP 15 mg vs SEM 1 mg wyniósł 164,5 tys. zł/QALY. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowany ICUR, z perspektywy NFZ, dla porównania TZP 5 mg vs DUL 1,5 mg wyniósł 139,2 tys. zł/QALY, TZP 10 mg vs DUL 3 mg wyniósł 130 tys. zł/QALY, a dla TZP 15 mg vs DUL 4,5 mg wyniósł 151,5 tys. zł/QALY. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

Porównanie	QALY		Δ QALY	Koszty [zł]		Δ Koszty [zł]	ICUR [zł/QALY]
	TZP	Komparator		TZP	Komparator		
TZP 5 mg vs SEM 0,5 mg							159 192
TZP 10 mg vs SEM 1 mg							270 546
TZP 15 mg vs SEM 1 mg							333 234
TZP 5 mg vs DUL 1,5 mg							135 380
TZP 10 mg vs DUL 3 mg							192 787
TZP 15 mg vs DUL 4,5 mg							307 441

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tirzepatyd (TZP) w miejsce semaglutyd (SEM) i dulaglutyd (DUL) jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR, z perspektywy wspólnej, dla porównania tirzepatyd 5 mg vs semaglutyd 0,5 mg wyniósł 159,2 tys. zł/QALY, co stanowi wartość znajdującą się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Oszacowany ICUR dla porównania TZP 10 mg vs SEM 1 mg wyniósł 270,5 tys. zł/QALY, a dla porównania TZP 15 mg vs SEM 1 mg wyniósł 333,2 tys. zł/QALY, co stanowi wartości znajdujące się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowany ICUR, z perspektywy wspólnej, dla porównania TZP 5 mg vs DUL 1,5 mg wyniósł 135,4 tys. zł/QALY, TZP 10 mg vs DUL 3 mg wyniósł 192,8 tys. zł/QALY, co stanowi wartości znajdujące się poniżej progu opłacalności. Oszacowany ICUR dla porównania TZP 15 mg vs DUL 4,5 mg wyniósł 307,4 tys. zł/QALY, co stanowi wartość znajdującą się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę wyników randomizowanego badania SURPASS-2 wskazującego na wyższość ocenianej interwencji nad semaglutylem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Dla wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wnioskodawca wyznaczył progowe wartości ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Wartości te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy progowej

Porównanie	Cena progowa (cena zbytu netto) [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
TZP 5 mg vs SEM 0,5 mg		
TZP 10 mg vs SEM 1 mg		
TZP 15 mg vs SEM 1 mg		
TZP 5 mg vs DUL 1,5 mg		
TZP 10 mg vs DUL 3 mg		
TZP 15 mg vs DUL 4,5 mg		

⁵ 217 641 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących: stóp dyskontowych, horyzontu czasowego analizy, użyteczności stanów zdrowia, kosztów leków, kosztów powikłań, charakterystyk początkowych, intensyfikacji leczenia i efektywności terapii.

Spośród testowanych przez Wnioskodawcę parametrów, największy wpływ na zmianę wskaźnika ICUR miało przyjęcie intensyfikacji leczenia po 3 latach terapii – wzrost wartości ICUR względem wyników z analizy podstawowej (w zależności od porównania) od [] w przypadku perspektywy NFZ oraz od [] w przypadku perspektywy wspólnej, przekroczenie progu opłacalności w każdym z porównań.

Perspektywa NFZ

Inne scenariusze zmieniające wartość ICUR o min. 10% względem wartości w analizie podstawowej w perspektywie NFZ, dotyczyły zmian w zakresie stóp dyskontowych (oprócz porównania TZP 15 mg z DUL 4,5 mg), charakterystyki wyjściowej pacjentów (na podstawie SURPASS-4, z dostosowaniem do populacji polskiej; oprócz porównań dla TZP 15 mg), minimalnych wartości użyteczności dla powikłań cukrzycy i zdarzeń hipoglikemii (wszystkie porównania), efektywności terapii – w oparciu o analizę wrażliwości [] (oprócz porównania TZP 15 mg z SEM 1 mg) lub na podstawie SURPASS-2 (porównanie TZP 10 mg i 15 mg z SEM 1 mg). Spośród tych scenariuszy, zmiana wnioskowania w zakresie opłacalności terapii ([] progu opłacalności) nastąpiła w przypadku porównania TZP 10 mg z SEM 1 mg w scenariuszach testujących alternatywne dane dla efektywności terapii.

Perspektywa wspólna

Inne scenariusze zmieniające wartość wskaźnika ICUR o min. 10% względem wartości w analizie podstawowej w perspektywie wspólnej, dotyczyły zmian w zakresie stóp dyskontowych (oprócz porównań dla TZP 15 mg), charakterystyki wyjściowej pacjentów (na podstawie SURPASS-4, z dostosowaniem do populacji polskiej; dla porównania TZP 10 mg z DUL 3 mg), minimalnych wartości użyteczności dla powikłań cukrzycy i zdarzeń hipoglikemii (wszystkie porównania), efektywności terapii – w oparciu o analizę wrażliwości z [] (oprócz porównania TZP 15 mg z SEM 1 mg) lub na podstawie SURPASS-2 (porównanie TZP 10 mg i 15 mg z SEM 1 mg).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach PSA parametrom modelu przypisano określone rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Wykonywano po 1 000 symulacji. Dla charakterystyk początkowych, parametrów efektywności, kosztów leczenia powikłań, użyteczności stanów zdrowia oraz współczynników w równaniach ryzyka wykorzystywanych do modelowania parametrów klinicznych w długim horyzoncie, wartości losowano z rozkładu normalnego.

Przeprowadzona PSA wykonana z perspektywy płatnika wykazała, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla:

- TZP 5 mg wynosiło: [] w porównaniu do SEM 0,5 mg oraz [] w porównaniu do DUL 1,5 mg;
- TZP 10 mg wynosiło: [] w porównaniu do SEM 1 mg oraz [] w porównaniu do DUL 3 mg;
- TZP 15 mg wynosiło: [] w porównaniu do SEM 1 mg oraz [] w porównaniu do DUL 4,5 mg.

Z perspektywy wspólnej prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla:

- TZP 5 mg wynosiło: [] w porównaniu do SEM 0,5 mg oraz [] w porównaniu do DUL 1,5 mg;
- TZP 10 mg wynosiło: [] w porównaniu do SEM 1 mg oraz [] w porównaniu do DUL 3 mg;
- TZP 15 mg wynosiło: [] w porównaniu do SEM 1 mg oraz [] w porównaniu do DUL 4,5 mg.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni, na potrzeby modelowania utożsamiony z okresem 50 lat.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia, natomiast powołał się na przegląd użyteczności przeprowadzony na rzecz modelu globalnego z 2020 roku. Agencja nie kwestionuje poprawności przeprowadzonego na rzecz modelu globalnego przeglądu użyteczności, natomiast zwraca uwagę na brak przeprowadzenia przez Wnioskodawcę jego aktualizacji oraz walidacji.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono merytorycznego uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród dostępnych w literaturze. Nie wykazano, dlaczego wybrany zestaw został uznany za najbardziej adekwatny do kontekstu klinicznego, populacji objętej analizą ani specyfiki interwencji.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Opierając się na istotnych statystycznie różnicach wynikających z analizy klinicznej dla porównania tirzepatyd z semaglutydem oraz dulaglutydem, Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności. Zdaniem analityków Agencji wybór tego typu analizy był właściwy. Uwzględniono dożywni horyzont czasowy, który należy uznać za odpowiedni.

W związku z tym, że ocenianą technologię stanowi tirzepatyd w kilku dawkach terapeutycznych, analizy przeprowadzono z uwzględnieniem każdej z nich tj. 5 mg, 10 mg i 15 mg (pominięto analizę dla dawek 2,5 mg, 7,5 mg, 12,5 mg stanowiące dawki przejściowe). Porównania dokonano z refundowanymi dawkami semaglutylu (0,5 mg i 1 mg) i dulaglutylu (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg) zgodnie z założeniem o intensyfikacji leczenia (niskie dawki z niskimi, pośrednie z pośrednimi, wysokie z wysokimi). Warto jednak zaznaczyć, że zgodnie z wynikami zaprezentowanymi w AKL Wnioskodawcy, nawet tirzepatyd w dawce 5 mg wiąże się z możliwością uzyskania lepszych efektów terapeutycznych w zakresie kontroli glikemii niż semaglutyd w dawce 1 mg. Mając powyższe na względzie analizie powinien zostać poddany również wariant porównujący TZP 5 mg z SEM 1 mg.

Wartości parametrów dotyczących efektywności leczenia zostały zaczerpnięte z [redacted]. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant uwzględniający dane opublikowane z badania SURPASS-2 (bezpośrednie porównanie TZP 10 mg / 15 mg vs SEM 1 mg), przy czym zaznaczenia wymaga, że populacja w badaniu była mniej obciążona niż populacja wnioskowana. Poważne ograniczenie analizy stanowi także brak RCTs bezpośrednio porównujących technologię ocenianą z dulaglutydem. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania SEM vs DUL powinny być więc interpretowane ze szczególną ostrożnością. Szczegółowe uwagi dotyczące populacji uwzględnionej w badaniach, jak również danych dotyczących efektywności terapii przedstawiono w rozdziale 4.1.1.2 AWA.

Należy również zaznaczyć, że przypadku braku danych dla danego parametru [redacted] zastosowano podejście polegające na uwzględnieniu wyników [redacted].

Istotnym ograniczeniem analizy jest konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących efektywności terapii poza okres obserwacji w badaniach klinicznych (40 tyg.). Brak danych długoterminowych stanowi także ograniczenie w kontekście założeń dotyczących czasu trwania terapii. W analizie podstawowej nie przyjęto jednoznacznie określonego czasu leczenia tirzepatydem i komparatorami, natomiast przyjęto założenie bazujące na konieczności intensyfikacji leczenia do insuliny bazowej, gdy poziom HbA1c osiągnie wartość powyżej 7,5%. Powyższe ogranicza przejrzystość modelu oraz utrudnia interpretację wyników m.in. w kontekście praktyki klinicznej. Zdaniem Wnioskodawcy natomiast przyjęte podejście pozwala na określenie czasu terapii w sposób możliwie bliski zaleceniom klinicznym (zalecenia NICE), skutkuje bardziej precyzyjnym określeniem kosztów terapii agonistami GLP-1 niż arbitralnie określony czas trwania terapii, jak również pozwala uchwycić korzyści związane z wyższą efektywnością leczenia TZP w zakresie kontroli glikemii, przekładającą się na dłuższy czas terapii. W ramach analizy wrażliwości przyjęto 3-letni okres terapii przed intensyfikacją leczenia, co uzasadniono przyjęciem tych wartości w innych analizach dla agonistów receptora GLP-1 (analizy dla Ozempic, Rybelsus i Suliqua). Warto przy tym zaznaczyć, że wyniki analizy wrażliwości wskazują, że przyjęcie 3-letniego okresu leczenia przed intensyfikacją powodują największą zmianę wartości wskaźnika ICUR względem wyników z analizy podstawowej, każdorazowo prowadząc do przekroczenia progu opłacalności – w zależności od porównania zmiana od [redacted] w przypadku perspektywy NFZ oraz od [redacted] w przypadku perspektywy wspólnej.

W kontekście założeń analizy dotyczących intensyfikacji leczenia należy zauważyć, że w AE założono, że „intensyfikacja leczenia polega na zaprzestaniu dotychczasowego leczenia (w szczególności przerwaniu terapii agonistami GLP-1) i rozpoczęciu terapii insuliną bazalną i pozostawianiu na niej przez resztę horyzontu analizy”. Mając powyższe na uwadze, analiza nie uwzględnia możliwości zastosowania bardziej złożonych strategii terapeutycznych, w tym dodania insuliny bazalnej do terapii agonistami GLP-1 (w tym tirzepatydu) w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia. W konsekwencji, przyjęte uproszczenie generuje istotną niepewność co do trafności wyników analizy efektywności kosztowej, a także ogranicza jej użyteczność decyzyjną. W celu zwiększenia wiarygodności wyników, zasadne byłoby rozważenie alternatywnych scenariuszy intensyfikacji leczenia, uwzględniających możliwość kontynuacji terapii agonistą GLP-1 z dodatkiem insuliny bazalnej.

Uwzględnione w analizie wartości użyteczności zaczerpnięte zostały z przeglądu systematycznego z 2020 roku, przeprowadzonego na rzecz modelu globalnego. Wnioskodawca nie dokonał samodzielnego przeglądu, jak również nie przeprowadził aktualizacji przeglądu wykorzystanego w analizie. Należy przy tym zaznaczyć, że wykorzystany przegląd stanowi nieopublikowane źródło danych. Jako ograniczenie analizy należy także wskazać wykorzystanie wielu źródeł danych dla użyteczności (różnice między badaniami oraz populacjami mogą wpływać na relacje spadków użyteczności dla różnych powikłań) oraz brak danych dla populacji Polski.

Wnioskodawca opiera swoją analizę ekonomiczną na centralnym modelu PRIME T2D, dostępnym za pośrednictwem platformy internetowej. Z powodu zbyt późnego udostępnienia całej zawartości i funkcjonalności modelu PRIME T2D pełna weryfikacja danych wejściowych do modelu nie była możliwa do przeprowadzenia przez analityków Agencji. Przeprowadzona (w możliwym zakresie) weryfikacja w możliwym zakresie nie wykazała natomiast krytycznych ograniczeń i nieścisłości względem wartości zaimplementowanych do modelu.

Wnioskodawca dokonał oszacowania ceny progowej oraz kosztów leczenia w oddzielnych arkuszach kalkulacyjnych programu MS Excel, gdyż model PRIME T2D nie umożliwia przeprowadzenia powyższych obliczeń. W dostarczonych plikach nie odnotowano błędów strukturalnych, a dane wejściowe zgadzały się z danymi deklarowanymi w opisie niniejszej analizy.

W analizach Wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. W zakresie walidacji wewnętrznej ocena obejmowała analizę struktury modelu, założeń, wyników oraz kluczowych źródeł danych. Przeprowadzono audyt kodu, jak również m.in. testowanie wartości binarnych, pustych i ekstremalnych. Walidacja konwergencji uwzględniała porównania z wynikami innych modeli

dotyczących tego samego problemu zdrowotnego, zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz porównanie z analizami ekonomicznymi zidentyfikowanymi na stronach agencji HTA. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6. AE Wnioskodawcy.

W ramach innych ograniczeń analizy należy wskazać, że z uwagi na budowę modelu centralnego założenia analizy nie uwzględniają aspektu związanego z możliwością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych (innych niż łagodne i ciężkie hipoglikemie), jak również kosztów związanych z ich występowaniem.

W analizie probabilistycznej Wnioskodawcy przypisano wszystkim parametrom modelu rozkład normalny, niezależnie od ich charakterystyki statystycznej. Takie podejście budzi wątpliwości co do adekwatności zastosowanych rozkładów, zwłaszcza w odniesieniu do parametrów, których wartości są ograniczone zakresem (np. użyteczności, koszty, ryzyko) – rozkład normalny dopuszcza generowanie wartości ujemnych oraz przekraczających logiczne granice (np. użyteczność >1), co może prowadzić do uzyskania nielogicznych wyników w poszczególnych iteracjach PSA. W praktyce HTA rekomenduje się stosowanie rozkładów dostosowanych do charakteru danych (np. beta – dla użyteczności (zakres 0–1), gamma lub log-normalny – dla kosztów (zakres >0)). Brak uzasadnienia dla wyboru rozkładów może wpływać negatywnie na wiarygodność wyników analizy PSA.

Przyjęte przez Wnioskodawcę dane wejściowe do modelu w dużej mierze pochodzą z

. Ponadto, uwzględnione w AE wartości parametrów efektywności konkretnych dawek interwencji i komparatorów w postaci średniej i odchylenia standardowego nie znajdują odzwierciedlenia w AKL. Wnioskodawca nie przekazał pełnego źródła danych zawierającego wszystkie wartości wykorzystane w założeniach AE, a jedynie tabelę zawierającą wartości uwzględnione na rzecz AE. Powyższe uniemożliwia przeprowadzenie pełnej weryfikacji przyjętych danych wejściowych.

Ograniczenia związane m.in. z oszacowaniami dotyczącymi kosztów, zostały wskazane przez Wnioskodawcę w rozdziale 8. AE Wnioskodawcy.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z powodu zbyt późnego udostępnienia pełnej zawartości i funkcjonalności modelu PRIME T2D analitycy Agencji nie mieli możliwości przeprowadzenia obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

2-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2026 roku)

Struktura modelu

Analizowano 2 scenariusze: istniejący (brak finansowania terapii TZP ze środków publicznych w populacji docelowej) i nowy (objęcie refundacją tirzepatytu we wnioskowanym wskazaniu).

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi z HbA1c $\geq 7,5\%$, z chorobą otyłościową definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowaną 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Szacowanie populacji docelowej przez Wnioskodawcę obejmowało wiele etapów. Poniżej przedstawiono podsumowanie oszacowanej populacji, natomiast szczegółowe informacje dotyczące założeń przyjętych na poszczególnych etapach szacowania, w tym wartości odsetków, znajdują się w rozdziale 2.5 dokumentu BIA Wnioskodawcy.

Tabela 28. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawcy

Parametr	Odsetek	2025	2026	2027	Źródła danych
Liczba dorosłych pacjentów stosujących leki przeciwcukrzycowe	–	3 411 000	3 547 000	3 683 000	Prognoza na podstawie danych z raportów NFZ [„NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”; „Świadczenia związane z cukrzycą”]
Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem co najmniej 2 leków przeciwcukrzycowych, w tym:	35%	1 193 850	1 241 450	1 289 050	Dane z raportu NFZ [„NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”]
Liczba pacjentów stosujących co najmniej 2 leki, z wyłączeniem INS (podgrupa A)	62%	734 677	763 969	793 262	
Liczba pacjentów stosujących co najmniej 2 leki, w tym INS, w tym:	38%	459 173	477 481	495 788	
Liczba pacjentów stosujących co najmniej 2 leki, w tym insulinę bazową z wyłączeniem schematu z bolus (podgrupa B)	12%	55 057	57 252	59 448	dane NFZ AWA Suliqua, dane NFZ z serwisu IkarPro, publikacja Rathmann 2017

Parametr	Odsetek	2025	2026	2027	Źródła danych
Łączna liczba pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi uwzględniona w oszacowaniu liczebności populacji docelowej (podgrupa A + B)	–	789 734	821 222	852 709	(podgrupa A + B)
Liczba pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m ²	56%	443 983	461 685	479 387	badanie LIPIDOGRAM (Osadnik 2023)
Liczba pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	90,2%	400 440	416 406	432 372	Dane z raportu NFZ [„NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” – uzupełniające dane interaktywne], badanie ARETAEUS2 (Leśniak 2015) i ARETAEUS1 (Bała 2011), badanie LIPIDOGRAM 2015 (Jóźwiak 2020)
Liczba pacjentów z HbA1c $\geq 7,5\%$	38%	151 284	157 315	163 347	badanie ARETAEUS2 (Bała 2014)

Udziały w rynku

Rozpowszechnienie leków (SEM i DUL) w scenariuszu istniejącym określono na podstawie prognozy liczby pacjentów stosujących agonistów GLP-1 w kolejnych latach w oparciu o dane historyczne NFZ. W scenariuszu nowym uwzględniono zastępowanie SEM i DUL przez TZP w oparciu o prognozę otrzymaną od Zamawiającego w zakresie liczby pacjentów leczonych TZP w kolejnych miesiącach. Udziały poszczególnych dawek TZP określono na podstawie danych o wielkości sprzedaży TZP w różnych krajach otrzymanych od Zamawiającego.

Tabela 29. Udziały leków wśród pacjentów leczonych TZP, SEM i DUL

Lek	Udział w scenariuszu istniejącym	Udział w scenariuszu nowym	
	2026 / 2027	2026	2027
SEM ŁĄCZNIE			
SEM 0,25			
SEM 0,5			
SEM 1			
DUL ŁĄCZNIE			
DUL 0,75			
DUL 1,5			
DUL 3			
DUL 4,5			
TZP ŁĄCZNIE			
TZP 2,5			
TZP 5			
TZP 7,5			
TZP 10			
TZP 12,5			
TZP 15			

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty leków (tj. agonistów GLP-1, pozostałych leków stosowanych w skojarzeniu z agonistami GLP-1). Ze względu na przyjęty horyzont analizy nie uwzględniono kosztów leczenia powikłań i działań niepożądanych, gdyż oszczędności w tym zakresie mają charakter długofalowy, wykraczający poza horyzont analizy.

W oszacowaniach przyjęto koszty tirzepatydzu zgodnie z poniższą tabelą. Pozostałe koszty przedstawione zostały w rozdziale 2.8 AWB Wnioskodawcy.

Tabela 30. Koszty produktu leczniczego Mounjaro

Produkt	CZN [zł]	Cena hurtowa [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	Limit finansow. [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt pacjenta [zł]
Mounjaro 2,5 mg, 1 wstrz.							
Mounjaro 5 mg, 1 wstrz.							
Mounjaro 7,5 mg, 1 wstrz.							
Mounjaro 10 mg, 1 wstrz.							
Mounjaro 12,5 mg, 1 wstrz.							
Mounjaro 15 mg, 1 wstrz.							

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	157 315	163 347
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Liczba pacjentoterapii z zastosowaniem wnioskowanej technologii w scenariuszu nowym		

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok (2026)	II rok (2027)	I rok (2026)	II rok (2027)
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
SEM				
DUL				
Koszt pozostałych leków stosowanych łącznie z TZP, SEM, DUL				
Koszty terapii pacjentów stosujących leki inne niż TZP, SEM i DUL				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
SEM				
DUL				
Koszt pozostałych leków stosowanych łącznie z TZP, SEM, DUL				
Koszty terapii pacjentów stosujących leki inne niż TZP, SEM i DUL				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
SEM				
DUL				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok (2026)	II rok (2027)	I rok (2026)	II rok (2027)
Koszt pozostałych leków stosowanych łącznie z TZP, SEM, DUL				
Koszty terapii pacjentów stosujących leki inne niż TZP, SEM i DUL				
Koszty sumaryczne	254,64 mln zł	775,68 mln zł	354,12 mln zł	1 078,69 mln zł

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność parametrów: populacyjnych:

wariant A: liczebność populacji stosującej GLP-1,

wariant B: łączny udział DUL i SEM w populacji stosującej GLP-1,

dotyczących udziałów leków:

wariant C: podział udziałów pomiędzy DUL i SEM w scenariuszu istniejącym,

wariant D: udziały dawek TZP.

Szczegółowy opis parametrów analizy wrażliwości przedstawiono w AWB Wnioskodawcy (rozdział „A.1.1. Warianty analizy wrażliwości”).



Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki całkowite inkrementalne

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	2026	2027	2026	2027
Analiza podstawowa	254,64 mln zł	775,68 mln zł	354,12 mln zł	1 078,69 mln zł
Wariant A1 – minimalny				
Wariant B2 - maksymalny				

Zestawienie wszystkich wyników analizy wrażliwości przedstawiono w AWB Wnioskodawcy (rozdział „A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości”).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przyjęte założenia stanowią wartości arbitralne.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, w ramach których testowano warianty zakładające zmienność parametrów populacyjnych oraz parametrów dotyczących udziałów leków.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analitycy Agencji w sposób losowy weryfikowali implementację założeń oraz obliczeń w modelu Wnioskodawcy. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA Wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę Wnioskowania z analizy.

Wnioskodawca przyjął założenie, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Mounjaro, lek będzie dostępny w ramach [REDAKTOWANO]. Uzasadnieniem dla takiego założenia jest [REDAKTOWANO].

[REDAKTOWANO]. Agencja nie zgłasza zastrzeżeń do przyjętej formy odpłatności, uznając go za zgodny z obowiązującymi regulacjami prawnymi.

Wnioskodawca, powołując się na brak refundacji TZP w Polsce, odmienną nazwę międzynarodową, odrębny od analogów GLP-1 kod ATC nadany przez WHO, oraz odmienny mechanizm działania (podwójny agonista receptorów GIP i GLP-1) i efekt terapeutyczny tirzepatydu względem aktualnie refundowanych agonistów GLP-1 (Ozempic, Trulicity), założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji TZP utworzona zostanie nowa, odrębna grupa limitowa dla tego leku w ramach wykazu leków refundowanych, w części A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Choć mechanizm działania TZP jest szerszy, a badania kliniczne sugerują przewagę terapeutyczną nad SEM i DUL, to jego profil działania (m.in. redukcja HbA1C i masy ciała) pokrywa się z efektami uzyskiwanymi przez analogi GLP-1. Analiza porównawcza oraz praktyka refundacyjna wskazują, że istnieją przesłanki do rozważenia włączenia TZP do funkcjonującej grupy limitowej 252.0, obejmującej analogi GLP-1, tj. semaglutyd, dulaglutyd oraz preparat złożony Suliqua. Preparat Suliqua, zawierający insulinę glarginę oraz lixisenatyd (agonista GLP-1), został zakwalifikowany do jednej grupy limitowej z semaglutydem i dulaglutydem, pomimo że różni się zarówno nazwą międzynarodową, jak i mechanizmem działania. Fakt ten potwierdza, że kryteria kwalifikacji do grupy limitowej nie muszą opierać się wyłącznie na identyczności mechanizmu działania czy kodu ATC, lecz na porównywalności efektu terapeutycznego i zastosowania klinicznego. Mając na uwadze powyższe, z punktu widzenia praktyki terapeutycznej oraz efektywności kosztowej, uzasadnione jest rozważenie włączenia TZP do istniejącej grupy limitowej.

Agencja zwróciła się do Wnioskodawcy z prośbą o przedstawienie dodatkowego scenariusza analizy, w którym produkt TZP zostałby włączony do istniejącej grupy limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił jednak stosownych oszacowań, argumentując, że ewentualne włączenie TZP do wspólnej grupy limitowej skutkowałoby pozorną refundacją ze względu na bardzo wysoką odpłatność ponoszoną przez pacjenta. Ponadto wskazano, że włączenie TZP do wspólnej grupy limitowej nie miałyby istotnego wpływu na wyniki analizy z perspektywy NFZ + pacjent (zmiana marży detalicznej byłaby minimalna), natomiast z perspektywy NFZ mogłaby prowadzić do obniżenia wartości ICUR, wynikającego z niższej odpłatności NFZ w związku z wyznaczeniem limitu finansowania przez SEM lub DUL. Wnioskodawca wskazał, że z uwagi na powyższe przesłanki zdecydowano się na zachowanie konserwatywnego podejścia w analizie.

W celu określenia liczby pacjentów (oraz pacjentoterapii) dla TZP wykorzystano prognozę otrzymaną od Zamawiającego – arbitralnie przyjęte założenia dotyczące zmian w udziałach rynkowych poszczególnych leków. Założono [REDAKTOWANO] udział TZP w II roku objęcia refundacją w scenariuszu nowym, co zdaniem analityków Agencji może być mało prawdopodobne ze względu na m.in. znacząco wyższe koszty terapii tirzepatydem (dla dawek

wyższych niż 5 mg) ponoszone przez pacjenta względem kosztów terapii semaglutydem oraz dulaglutydem. Warto jednak zauważyć, że oszacowania eksperta są zbliżone do prognozy Zamawiającego i mogą ją pośrednio potwierdzać. Zgodnie z szacunkami eksperta, obecnie SEM stosuje ok. 75% pacjentów, natomiast DUL – 25%. W przypadku objęcia refundacją TZP, ekspert przewiduje, że odsetki te wyniosą odpowiednio ok. 5–10% dla DUL oraz 30–35% dla SEM, co przekłada się na udział TZP na poziomie 55–65% w scenariuszu nowym. Przyjęty wysoki poziom rozpowszechnienia TZP stanowi podejście konserwatywne z perspektywy płatnika publicznego.

Chociaż oszacowania AE Wnioskodawcy nie uwzględniają zapisów aktualnego – obowiązującego w trakcie prac nad niniejszą AWA – Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, to różnice w kosztach leków, które zostały uwzględnionych w analizie względem wartości z aktualnego Obwieszczenia MZ należy uznać za nieistotne z punktu widzenia wniosków płynących z analizy. Z tego względu analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kosztowe zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tej analizy przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.
- W analizie nie uwzględniano kosztów leczenia powikłań i działań niepożądanych. Koszty te miałyby niewielki wpływ na wyniki w 2-letnim horyzoncie czasowym, a ich uwzględnienie wymagałoby znacznej komplikacji modelu obliczeniowego. W świetle wyników analizy klinicznej i ekonomicznej, przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne, gdyż pominięte zostały oszczędności związane z wyższą efektywnością TZP w zakresie kontroli glikemii i redukcji masy ciała. Analogiczne podejście zastosowano w innych analizach dla agonistów GLP-1 ocenianych przez AOTMiT.
- Oszacowanie wielkości populacji docelowej analizy opracowano na podstawie danych zaczerpniętych z różnych źródeł, co wraz z koniecznością przeprowadzenia prognoz na podstawie dostępnych danych historycznych prowadzi do wzrostu niepewności uzyskanych wyników.
- Oszacowanie liczby pacjentów stosujących co najmniej 2 leki hipoglikemizujące bazuje na danych z 2018 r., a więc z okresu przed objęciem refundacją agonistów GLP-1, inhibitorów DPP4 i inhibitorów SGLT-2. W konsekwencji dane te mogą odbiegać od aktualnej praktyki klinicznej. Brak jest jednak bardziej wiarygodnych i aktualnych opracowań dotyczących stosowanego leczenia w Polsce, zatem uwzględnione źródło dostarcza najlepszych dostępnych danych w tym obszarze. Dane te wykorzystano również w innych niedawnych analizach wpływu na budżet ocenianych przez AOTMiT.
- W oszacowaniu odsetka pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie uwzględniono jednego z kryteriów z definicji populacji docelowej, tj. uszkodzenia innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię. Podejście takie podyktowane jest brakiem danych pozwalających na wiarygodne uwzględnienie tego czynnika wraz z współwystępowaniem w pozostałymi uwzględnionymi czynnikami. Biorąc pod uwagę wysoki odsetek pacjentów, u których występują uwzględnione w analizie czynniki ryzyka (90,2%), można się jednak spodziewać, że białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatia nie wpłynęłyby istotnie na dalszy wzrost tego odsetka.
- Odsetek pacjentów z $HbA1c \geq 7,5\%$ uwzględniono na podstawie danych dla pacjentów z czasem ≥ 10 lat od diagnozy T2DM. Odnalezione dane wydają się jednak najbardziej wiarygodną dostępną publicznie estymacją tego parametru dla polskiej populacji.
- Rozpowszechnienie TZP w scenariuszu nowym analizy przyjęto na podstawie prognozy otrzymanej od Zamawiającego oraz przy założeniu, że TZP będzie zastępował w większym stopniu DUL niż SEM. Brak jest alternatywnego źródła danych pozwalającego na wiarygodne prognozowanie rozpowszechnienia TZP.
- Udziały poszczególnych opakowań TZP określono na podstawie otrzymanych od Zamawiającego danych historycznych dotyczących liczby dni terapii TZP w podziale na dawki w Polsce (na rynku komercyjnym) oraz w innych krajach. Dostępne dane obejmują sprzedaż TZP łącznie w leczeniu T2DM i otyłości, brak jest danych dot. sprzedaży leku wyłącznie w populacji docelowej. Należy mieć jednak na uwadze, że z perspektywy NFZ wpływ przyjętych udziałów ma znikomy wpływ na prognozowane wydatki na TZP.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji w sposób losowy weryfikowali implementację założeń oraz obliczeń w modelu Wnioskodawcy. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA Wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę Wnioskowania z analizy. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania obliczeń własnych, w odniesieniu do założeń Wnioskodawcy (zakres w pełni zgodny z wnioskiem refundacyjnym).

Pismem z dnia 23 września 2025 roku (znak: PLR2.4504.828.2025.PT) Minister Zdrowia zwrócił się do Agencji z prośbą o przygotowanie dodatkowego scenariusza, w którym wskazanie refundacyjne uwzględnia nieskuteczność wcześniejszego leczenia innymi analogami GLP-1:

„Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi (w tym udokumentowana nieskuteczność min. 3-miesięcznego leczenia innym analogiem GLP-1⁶), z HbA1c $\geq$ 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq$ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub

2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub

3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:

- wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet,
- dyslipidemia,
- nadciśnienie tętnicze,
- palenie tytoniu.”

Minister Zdrowia poprosił o realizację powyższego uzupełnienia w oparciu o wyliczenia własne Agencji uwzględniając w szczególności szacowaną zmianę wielkości populacji i wpływu na budżet płatnika publicznego, w stosunku do wnioskowanego zakresu.

Wytyczne kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości stosowania tirzepatydu jako kolejnej linii leczenia po nieskuteczności innych analogów GLP-1. W porozumieniu z ekspertem zaproponowano definicję „nieskuteczności leczenia”. W drodze dyskusji uznano, że za brak skuteczności można przyjąć brak 10-procentowej redukcji stężenia HbA1C względem wartości wyjściowej pomimo stosowania analogu GLP-1 (SEM lub DUL) przez okres min. 6 miesięcy (w tym minimum 3 miesiące w docelowej dawce leku).

Z uwagi na to, że nie zidentyfikowano adekwatnych danych literaturowych dot. odsetka pacjentów opornych na leczenie semaglutydem i dulaglutydem, w oszacowaniach Agencji również wykorzystano opinię eksperta. Ekspert zaproponował by przyjąć dwa warianty oszacowań – minimalny z odsetkiem wynoszącym 25% pacjentów oraz maksymalny – 50%. W opinii analityków przyjęte podejście ma charakter konserwatywny.

W celu przeprowadzenia obliczeń własnych, oszacowano populację wykorzystując dane historyczne dot. refundacji produktów Ozempic i Trulicity, pochodzące z bazy CeZ z 2024 roku. Dane te są zbliżone do wartości wykorzystanych w oszacowaniach Wnioskodawcy.

Tabela 35. Dane dot. liczby pacjentów i refundacji leków Trulicity i Ozempic w poszczególnych dawkach – 2024 rok

Produkt	GTIN	Liczba pacjentów	Udział
Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 0,75 mg	05909991219130	6678	4%
Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg	05909991219161	31 497	20%
Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 3 mg	08594012697638	14 453	9%
Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 4,5 mg	08594012697645	4623	3%
Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0,25 mg	05909991389901	15 504	10%
Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0,5 mg	05909991389918	31 590	20%
Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg	05909991389956	55 330	35%
SUMA		159 675	100%

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ [data odcięcia: 3/10/2025]

Przyjmując roczne koszty terapii TZP z perspektywy NFZ zgodnie z założeniami Wnioskodawcy (■ zł) oszacowano roczne wydatki płatnika publicznego w dwóch wariantach – minimalnym i maksymalnym. W wyniku

⁶ rozumiane jako min. 3-miesięczny okres leczenia dawką docelową

tak przeprowadzonych oszacowań, roczne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leku Mounjaro wynoszą od [REDACTED] zł.

Tabela 36. Wyniki oszacowań własnych Agencji

Wariant	Odsetek pacjentów stosujących Ozempic lub Trulicity z brakiem skuteczności	Liczebność populacji stosującej Mounjaro	Roczne wydatki płatnika publicznego
Minimalny	25%	39 919	[REDACTED]
Maksymalny	50%	79 838	[REDACTED]

Analizując otrzymane wyniki należy uwzględnić istotne ograniczenia wpływające na wiarygodność oszacowań. Główne źródła niepewności w analizie obejmują: przyjęcie arbitralnych założeń dla odsetka pacjentów nieskutecznie leczonych analogami GLP-1 (możliwość przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego zapotrzebowania na alternatywne opcje terapeutyczne); wykorzystanie danych historycznych, które mogą nie odzwierciedlać aktualnych trendów klinicznych, zmian w praktyce lekarskiej ani dynamiki rynku farmaceutycznego; obserwowany trend wzrostowy liczby pacjentów stosujących analogi GLP-1, który może wynikać zarówno ze zwiększonej dostępności terapii, jak i z rozszerzenia wskazań refundacyjnych, co w konsekwencji wpływa na prognozy epidemiologiczne i ekonomiczne.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Mounjaro (tirzepatyd) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7,5\%$, otyłością oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (oraz we wskazaniach zbliżonych) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.09.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Mounjaro, tirzepatid. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 wydanych rekomendacji – 3 pozytywne (HAS 2024, SMC 2024 (aktualizacja 2025) oraz NICE 2023 (aktualizacja 2025)) oraz 3 rekomendacje negatywne (PBAC 2023, PBAC 2023 oraz G-BA/IQWIG 2024).

Ponadto zidentyfikowano 2 trwające procesy na rzecz wydania rekomendacji refundacyjnych dla tirzepatyd: PBAC 2025 – w leczeniu pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (odroczone wydanie rekomendacji; brak informacji dot. szczegółowego wskazania) oraz CADTH 2025 – jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w połączeniu z: metforminą LUB metforminą i pochodną sulfonilomocznika LUB metforminą i SGLT2i (oczekuje na wydanie rekomendacji).

Należy podkreślić, że żadna ze zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się do wnioskowanej populacji, obejmując populację szerszą niż wnioskowana.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazane korzyści kliniczne w zakresie redukcji poziomu HbA1c oraz masy ciała dla tirzepatyd względem semaglutyny oraz insulinoterapii. W rekomendacjach negatywnych podkreśla się fakt ograniczonej dostępności danych dotyczących twardych punktów końcowych, jak również brak efektywności kosztowej i konieczność obniżenia ceny leku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Mounjaro (tirzepatyd)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2	<u>Rekomendacja pozytywna (dla zawężonego wskazania)</u> HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji tirzepatyd <u>wyłącznie</u> w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie 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. Wydano negatywną rekomendację dla refundacji w pozostałych sytuacjach objętych wskazaniem rejestracyjnym. Wskazano na umiarkowane korzyści kliniczne w określonym w rekomendacji wskazaniu (węższym niż wskazanie rejestracyjne). Wykazano skuteczność leku w zakresie obniżania poziomu HbA1c oraz masy ciała, przy jednoczesnym braku dostępności na dzień wydania rekomendacji dowodów na korzyści w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących zachorowalności i śmiertelności, w szczególności dotyczące układu sercowo-naczyniowego oraz nerek. Zwrócono uwagę, iż profil bezpieczeństwa wydaje się korzystny, jednak wymaga potwierdzenia w dłuższym okresie obserwacji. Jednocześnie istnieją wątpliwości dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tirzepatyd, zwłaszcza w odniesieniu do jego mechanizmu działania (agonista receptora GIP).
SMC 2024 (aktualizacja 2025)	Leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych:	<u>Rekomendacja pozytywna (dla zawężonego wskazania)</u> SMC uznała za zasadne finansowanie tirzepatyd we wskazaniu zawężonym względem ocenianego – obejmującym leczenie niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi oraz innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi jako opcję terapeutyczną, u pacjentów, u których rozważane byłoby włączenie agonistów receptora GLP-1.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	- w monoterapii, gdy metformina jest uznawana za nieodpowiednią ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania; - jako terapia dodana do innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu cukrzycy	Nie rekomendowano natomiast finansowania tirzepatyd w monoterapii u pacjentów, u których monoterapia metforminą uznana została za nieodpowiednią z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, czego powodem był fakt, że złożony przez podmiot odpowiedzialny wniosek dotyczył jedynie stosowania tirzepatyd w terapii skojarzonej z innymi lekami. Wskazano na statystycznie istotne obniżenie poziomu HbA1c tirzepatyd w trzech badaniach III fazy tirzepatyd wykazane w porównaniu z agonistą receptora GLP-1 i dwoma insulinami podstawowymi.
NICE 2023 (aktualizacja 2025)	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2	<u>Rekomendacja pozytywna (dla zawężonego wskazania)</u> NICE rekomenduje finansowanie tirzepatyd w leczeniu pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą u pacjentów, u których potrójna terapia z wykorzystaniem metforminy i dwóch innych doustnych leków hipoglikemizujących jest nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana, ORAZ: - z masą ciała ≥ 35 kg/m², oraz ze specyficznymi psychicznymi lub medycznymi problemami związanymi z otyłością; LUB - z masą ciała < 35 kg/m², u których terapia insulinowa miałaby istotne konsekwencje zawodowe lub utrata masy ciała miałaby korzystny wpływ na inne istotne powikłania związane z otyłością. Wyniki badań klinicznych dla tirzepatyd wykazały redukcję HbA1c oraz masy ciała w porównaniu do semaglutydu, insulinoterapii i placebo. Istnieje jedynie pośrednie porównanie tirzepatyd z innymi agonistami receptora GLP-1, które sugeruje podobne korzyści, chociaż wyniki te są mniej pewne. Dodatkowe analizy dostarczone przez firmę po konsultacjach zwiększyły pewność co do dowodów dotyczących skuteczności klinicznej i opłacalności. Wskaźniki efektywności kosztowej uznano za mieszczące się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalny.
PBAC 2024	Leczenie pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, z BMI ≥ 35 kg/m ² , którzy spełniają określone kryteria dotyczące wcześniejszej terapii*	<u>Rekomendacja negatywna</u> Australijska agencja PBAC uznała za niezasadne finansowanie tirzepatyd w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (T2DM), którzy cierpią na współistniejącą ciężką otyłość. Uznano, że tirzepatyd w dawce 10 mg oraz w dawce 15 mg były skuteczniejsze pod względem korzyści glikemicznych i krótkotrwałej utraty masy ciała w porównaniu z semaglutydem w dawce 1 mg w subpopulacji docelowej obejmującej pacjentów z ciężką otyłością, natomiast nie potwierdzono tego w przypadku tirzepatyd w dawce 5 mg w porównaniu z semaglutydem w dawce 1 mg. Uznano, że twierdzenie o równoważnym bezpieczeństwie nie zostało odpowiednio poparte w żadnym z porównań. Zaktualizowano model ekonomiczny (uwzględniono obniżkę ceny), jednak PBAC uznaje, że przedstawiony model ekonomiczny nie uwzględniał w wystarczającym stopniu zastrzeżeń zgłoszonych przez w lipcu 2023 r. Wskazano, że inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) był wysoki, niewystarczająco uzasadniony i niepewny. W związku z tym agencja zaleciła ponowną aktualizację modelu ekonomicznego, uwzględniającego istotną redukcję ceny leku, aby jego stosowanie mogło zostać uznane za efektywne kosztowo. Proponowany RSS prawdopodobnie nie zminimalizuje w zadowalającym stopniu ryzyka związanego z pozytywną decyzją finansową.
PBAC 2023	Leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z metforminą**	<u>Rekomendacja negatywna</u> Australijska agencja PBAC uznała za niezasadne finansowanie tirzepatyd w szerokiej populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących terapię skojarzoną z metforminą. Uznano, że tirzepatyd w dawce 10 mg oraz w dawce 15 mg były skuteczniejsze pod względem korzyści glikemicznych i krótkotrwałej utraty masy ciała w porównaniu z semaglutydem w dawce 1 mg, natomiast nie potwierdzono tego w przypadku tirzepatyd w dawce 5 mg w porównaniu z semaglutydem w dawce 1 mg. Uznano, że twierdzenie o równoważnym bezpieczeństwie nie zostało odpowiednio poparte w żadnym z porównań. Wskazano, że inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) był wysoki, niewystarczająco uzasadniony i niepewny. W związku z tym agencja zaleciła opracowanie zaktualizowanego modelu ekonomicznego, uwzględniającego istotną redukcję ceny leku, aby jego stosowanie mogło zostać uznane za efektywne kosztowo. W ramach przeprowadzonych analiz HTA na potrzeby wniosku refundacyjnego, skuteczność i bezpieczeństwo tirzepatyd porównywano do analogów GLP-1 (semaglutydu i dulaglutydu). Decyzję co do wyboru komparatorów uzasadniono zbliżonym mechanizmem działania leków oraz częstością i drogą ich podawania, co sugeruje, że tirzepatyd będzie w praktyce zastępował analogi GLP-1, w tym w szczególności semaglutydu – lek o największych udziałach spośród analogów GLP-1.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		Agencja uznała powyższe komparatory za właściwe. Ponadto wskazano także na wysoki i niepewny wpływ na budżet przy proponowanej pierwotnie cenie leku.
G-BA / IQWiG 2024	Leczenie osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych: • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy	<u>Rekomendacja negatywna</u> Nie potwierdzono dodatkowej korzyści stosowania tirzepatydu w analizowanych grupach pacjentów z cukrzycą typu 2. 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.

*niewystarczającą odpowiedź na co najmniej jeden z następujących leków: metformina, pochodna sulfonilomocznika, insulina; ponadto u pacjenta muszą występować przeciwwskazania, nietolerancja lub brak klinicznie istotnej odpowiedzi glikemicznej na inhibitor SGLT2;

**pacjenci, u których występują przeciwwskazania, nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na inhibitory SGLT2;

8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Mounjaro w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W Niemczech i we Włoszech finansowanie Mounjaro obejmuje cukrzycę typu 2 we wskazaniu zgodnym z ChPL, natomiast w Holandii kryteria refundacyjne są bardziej ograniczone. Mounjaro w dawkach 2,5 mg, 7,5 mg i 12,5 mg finansowany jest w 2 krajach UE i EFTA – tj. Niemcy i Holandia, we wskazaniach analogicznych jak w przypadku dawek 5, 10 i 15 mg. W żadnym z ww. krajów instrumenty podziału ryzyka nie są stosowane. Występuje zróżnicowana dostępność w obrocie poszczególnych dawek Mounjaro – mniejsza dostępność dawek 2,5 mg, 7,5 mg i 12,5 mg niż dawek 5 mg, 10 mg i 15 mg. Szczegółowe warunki refundacji, jak również informacje o dostępności poszczególnych dawek przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku w dawce 2,5 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	TAK	TAK	Ubezpieczeni dorośli z cukrzycą typu 2 i: -wskaznikiem BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi nie może być odpowiednio kontrolowany za pomocą połączenia metforminy i sulfonilomocznika w maks. tolerowanych dawkach i który nie stosuje insuliny; - jako dodatek do metforminy i insuliny bazowej (insulina NPH/analog insuliny długo działającej) i BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi jest niewystarczająco kontrolowany po ≥ 3 mies. leczenia optymalnie miareczkowaną insuliną bazową w połączeniu z metforminą (z sulfonilomocznikiem lub bez) w maks. tolerowanej dawce	100% do limitu finansowania	
Irlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Niemcy	TAK	TAK	cukrzyca typu 2 we wskazaniu zgodnym z ChPL	100%	
Norwegia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku w dawce 5 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	TAK	TAK	Ubezpieczeni dorośli z cukrzycą typu 2 i: - wskaźnikiem BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi nie może być odpowiednio kontrolowany za pomocą połączenia metforminy i sulfonilomocznika w maks. tolerowanych dawkach i który nie stosuje insuliny; - jako dodatek do metforminy i insuliny bazowej (insulina NPH/analog insuliny długo działającej) i BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi jest niewystarczająco kontrolowany po ≥ 3 mies. leczenia optymalnie miareczkowaną insuliną bazową w połączeniu z metforminą (z sulfonilomocznikiem lub bez) w maks. tolerowanej dawce	100% do limitu finansowania	
Irlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Łotwa	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	TAK	TAK	cukrzyca typu 2 w zakresie wskazań zgodnym z ChPL	100%	
Norwegia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	TAK	TAK	cukrzyca typu 2 zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	100%	

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku w dawce 7,5 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	TAK	TAK	Ubezpieczeni dorośli z cukrzycą typu 2 i: -wskaznikiem BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi nie może być odpowiednio kontrolowany za pomocą połączenia metforminy i sulfonilomocznika w maks. tolerowanych dawkach i który nie stosuje insuliny; - jako dodatek do metforminy i insuliny bazowej (insulina NPH/analog insuliny długo działającej) i BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi jest niewystarczająco kontrolowany po ≥ 3 mies. leczenia optymalnie miareczkowaną insuliną bazową w połączeniu z metforminą (z sulfonilomocznikiem lub bez) w maks. tolerowanej dawce	100% do limitu finansowania	
Irlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Liechtenstein	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	TAK	TAK	cukrzyca typu 2 w zakresie wskazań zgodnym z ChPL	100%	
Norwegia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku w dawce 10 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	TAK	TAK	Ubezpieczeni dorośli z cukrzycą typu 2 i: - wskaźnikiem BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi nie może być odpowiednio kontrolowany za pomocą połączenia metforminy i sulfonilomocznika w maks. tolerowanych dawkach i który nie stosuje insuliny; - jako dodatek do metforminy i insuliny bazowej (insulina NPH/analog insuliny długo działającej) i BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi jest niewystarczająco kontrolowany po ≥ 3 mies. leczenia optymalnie miareczkowaną insuliną bazową w połączeniu z metforminą (z sulfonilomocznikiem lub bez) w maks. tolerowanej dawce	100% do limitu finansowania	

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Irlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	TAK	TAK	cukrzyca typu 2 w zakresie wskazań zgodnym z ChPL	100%	
Norwegia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	TAK	TAK	cukrzyca typu 2 we wskazaniu zgodnym z ChPL	100%	

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku w dawce 12,5 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	TAK	TAK	Ubezpieczeni dorośli z cukrzycą typu 2 i: - wskaźnikiem BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi nie może być odpowiednio kontrolowany za pomocą połączenia metforminy i sulfonylomocznika w maks. tolerowanych dawkach i który nie stosuje insuliny; - jako dodatek do metforminy i insuliny bazowej (insulina NPH/analog insuliny długo działającej) i BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi jest niewystarczająco kontrolowany po ≥ 3 mies. leczenia optymalnie miareczkowaną	100% do limitu finansowania	

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			insuliną bazową w połączeniu z metforminą (z sulfonilomocznikiem lub bez) w maks. tolerowanej dawce		
Irlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	TAK	TAK	cukrzyca typu 2 w zakresie wskazań zgodnym z ChPL	100%	
Norwegia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku w dawce 15 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	TAK	TAK	Ubezpieczeni dorośli z cukrzycą typu 2 i: - wskaźnikiem BMI ≥ 30 kg/m ² , którego poziom glukozy we krwi nie może być odpowiednio kontrolowany za pomocą połączenia metforminy i sulfonilomocznika w maks. tolerowanych dawkach i który nie stosuje insuliny; - jako dodatek do metforminy i insuliny bazowej (insulina NPH/analog insuliny długo działającej) i BMI ≥ 30 kg/m ² ,	100% do limitu finansowania	

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			którego poziom glukozy we krwi jest niewystarczająco kontrolowany po ≥ 3 mies. leczenia optymalnie miareczkowaną insuliną bazową w połączeniu z metforminą (z sulfonilomocznikiem lub bez) w maks. tolerowanej dawce		
Irlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	TAK	TAK	cukrzyca typu 2 w zakresie wskazań zgodnym z ChPL	100%	
Norwegia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	TAK	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	TAK	TAK	cukrzyca typu 2 we wskazaniu zgodnym z ChPL	100%	

9. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna, Tirzepatyd (Mounjaro) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 – wersja 2.0, [REDACTED] Kraków – wrzesień 2025.
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Tirzepatyd (Mounjaro) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 – wersja 2.0, [REDACTED] Kraków 2025.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego. Tirzepatyd (Mounjaro) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 – wersja 2.0, [REDACTED] Kraków – wrzesień 2025.
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na budżet, Tirzepatyd (Mounjaro) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 – wersja 2.0, [REDACTED], Kraków – wrzesień 2025.

Badania pierwotne i wtórne

Anson 2024	Anson M, Henney AE, Broadwell N., et al. Incidence of new onset type 2 diabetes in adults living with obesity treated with tirzepatide or semaglutide: real world evidence from an international retrospective cohort study. <i>EClinicalMedicine</i> . 2024 Aug 15;75:102777. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102777.
Ayesh 2024	Ayesh H, Suhail S, Ayesh S, et al. Comparative Efficacy and Safety of Weekly GLP-1/GIP Agonists vs. Weekly Insulin in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Biomedicines</i> . 2024 Aug 23;12(9):1943. doi: 10.3390/biomedicines12091943.
Bergman 2023	Bergman et al. (2023) Time spent with sustained HbA1c ≤6.5% (47.5 mmol/mol) and weight loss ≥5% after initiating tirzepatide vs semaglutide: an exploratory analysis of SURPASS-2. <i>Diabetologia</i> 66(Suppl 1):S1–S536.
Caruso 2023	Caruso I, Di Gioia L, Di Molfetta S, et al. Glucometabolic outcomes of GLP-1 receptor agonist-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. <i>EClinicalMedicine</i> . 2023 Sep 12;64:102181. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102181.
Del Prato 2021	Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7. Epub 2021 Oct 18.
Frias 2021	Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170647.
Karagiannis 2023	Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, et al Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Diabetologia</i> . 2024 Jul;67(7):1206-1222. doi: 10.1007/s00125-024-06144-1. Epub 2024 Apr 13.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACP 2024	Qaseem A, Obley AJ, Shamlivan T, et al. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med</i> . 2024 May;177(5):658-666. doi: 10.7326/M23-2788. Epub 2024 Apr 19.
ADA 2025	American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. <i>Diabetes Care</i> . 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002.
ADA/EASD 2022	Melanie J. Davies, Vanita R. Aroda, Billy S. Collins, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetes Care</i> 1 November 2022; 45 (11): 2753–2786.
ADS 2024	Australian Diabetes Society (ADS), Australian Evidenced-Based Clinical Guidelines for Diabetes, 2024; online: https://app.magicapp.org/#/guideline/E5AbPE
ESC 2023	Nikolaus Marx, Massimo Federici, Katharina Schütt, et al., 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), <i>European Heart Journal</i> , Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 4043–4140, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538387/en/mounjaro-tirzepatide-type-2-diabetes

G-BA/IQWIG 2024	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1009/#beschluesse
NICE 2022	NICE guideline, Type 2 diabetes in adults: management. Published: 2 December 2015; Last updated: 29 June 2022; online: www.nice.org.uk/guidance/ng28
NICE 2023/2025	https://www.nice.org.uk/guidance/ta924
PBAC 2023	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/tirzepatide-psd-july-2023.pdf
PBAC 2024	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/files/tirzepatide-psd-nov-2024.pdf
PTD 2025	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2025, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Curr Top Diabetes, 2025; 5 (1)
SMC 2024/2025	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tirzepatide-mounjaro-smc2633-full/

Pozostałe publikacje

ChPL Mounjaro	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mounjaro, online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pl.pdf
Daou 2025	Abi Zeid Daou C, Aboul Hosn O, Ghzayel L, et al. Exploring Connections Between Weight-Loss Medications and Thyroid Cancer: A Look at the FDA Adverse Event Reporting System Database. Endocrinol Diabetes Metab. 2025 Mar;8(2):e70038. doi: 10.1002/edm2.70038.
Label FDA	Mounjaro Label, online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215866s034lbl.pdf
Raport EMA 2022	EMA (2022). Assessment report - Mounjaro (EMA/791310/2022). online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mounjaro-epar-public-assessment-report_en.pdf