



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 143/2025 z dnia 20 października 2025 roku
w sprawie oceny leku Mounjaro KwikPen (tirzepatyd)
we wskazaniu: cukrzyca typu 2

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *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,*

we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, 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.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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 niewydolności 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. Chociaż 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.

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 semaglutytu oraz dulaglutytu), 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 lekami refundowanymi. Wskazanie refundacyjne flozyn 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Mounjaro jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Dowody naukowe

Wyniki badania SURPASS-2 po 40 tygodniach obserwacji wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatytu względem semaglutytu 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 $\geq 15\%$ utratą masy ciała – IS różnice dla wszystkich dawek TZP;

Wyniki badania dotyczącego skuteczności praktycznej (Anson 2024), uzyskane w 12-miesięcznym okresie obserwacji, dla porównania TZP vs SEM wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia neuropatii cukrzycowej oraz niższe ryzyko wystąpienia 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 ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki metaanalizy sieciowej Ayesh 2024 wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatytu 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).

Wyniki metaanalizy sieciowej Caruso 2023 wskazują na istotną statystycznie przewagę tirzepatytu 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 tirzepatytu 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 tirzepatydem 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. W analizie klinicznej źródło informacji o efektywności klinicznej tirzepatydu względem semaglutydu oraz dulaglutydu stanowiło również nieopublikowane opracowanie wtórne Wnioskodawcy (materiały poufne).

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.

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 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 tirzepatydu w obserwacjach długoterminowych oraz zasadnym wydaje się monitorowanie pacjentów pod kątem potencjalnego rozwoju raka rdzeniastego tarczycy.

Wytyczne kliniczne

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.

Wytyczne zgodnie wskazują na priorytetowe stosowanie leków o udowodnionym działaniu sercowo-naczyniowym i nefroprotektynym, 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).

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.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie tirzepatytu (TZP) w miejsce semaglutydu (SEM) i dulaglutytu (DUL) jest droższe i skuteczniejsze. Refundacja wnioskowanej technologii będzie się wiązać ze wzrostem wydatków płatnika publicznego dodatkowo od kilkuset milionów do ponad miliarda zł rocznie w kolejnych latach.

Rekomendacje refundacyjne

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.

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.

Główne argumenty decyzji:

1. Brak badań pierwotnych o wysokiej wiarygodności (RCT) porównujących skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tirzepatytu z dulaglutylem (dostępne dane w tym zakresie stanowią wyłącznie wyniki metaanaliz sieciowych) oraz brak danych z badań klinicznych z randomizacją dla skuteczności TZP w zakresie wpływu leczenia na klinicznie istotne punkty końcowe, tj. zdarzenia sercowo-naczyniowe;
2. Brak jednoznacznych badań w odległej obserwacji klinicznej w odniesieniu do zwiększonego ryzyka nowotworów m.in. tarczycy;
3. Bardzo wysoki koszt dla płatnika publicznego i brak propozycji RSS;
4. Rozbieżne decyzje refundacyjne w innych krajach.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DIPOTM.423.3.1.2025 „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 $\geq$ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”; data ukończenia: 8 października 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.