

ANALIZA KLINICZNA



TIRZEPATYD (MOUNJARO) W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŃ OTYŁOŚCIOWĄ

Wersja 2.0



[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE.....	10
1. WSTĘP	17
1.1. Cel analizy klinicznej	17
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	17
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	19
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy	19
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	19
2.2.1. Kryteria włączenia	19
2.2.2. Kryteria wykluczenia	22
2.3. Wyszukiwanie badań.....	22
2.3.1. Strategia wyszukiwania	22
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	23
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	24
2.3.4. Ocena wiarygodności dowodów naukowych.....	24
2.3.5. Ekstrakcja danych.....	26
2.3.6. Analiza statystyczna.....	26
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	28
3.1. Wyniki pierwotnego przeszukania (stan na 16.12.2024 r.)	28
3.2. Wyniki aktualizacji przeszukania pierwotnego (stan na 08.10.2025 r.).....	31
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	34
4.1. Badania randomizowane	34
4.1.1. TZP+SOC vs PLC+SOC (populacja ogólna/ program standardowej modyfikacji stylu życia).....	34
4.1.2. TZP MTD+SOC vs PLC+SOC (populacja ogólna/ program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia).....	37
4.1.3. TZP MTD+SOC vs PLC+SOC (populacja z obturacyjnym bezdechem sennym/ program standardowej modyfikacji stylu życia)	39
4.2. Efektywność rzeczywista	43
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	45
5.1. TZP+SOC vs PLC+SOC (populacja ogólna / program standardowej modyfikacji stylu życia)	45
5.1.1. Parametry antropometryczne	45
5.1.2. Parametry kardiometaboliczne.....	51

5.1.3.	Ryzyko wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową	55
5.1.4.	Jakość życia.....	58
5.1.5.	Bezpieczeństwo	61
5.2.	TZP MTD+SOC vs PLC+SOC (populacja ogólna/ program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia).....	64
5.2.1.	Parametry antropometryczne.....	64
5.2.2.	Parametry kardiometaboliczne.....	65
5.2.3.	Jakość życia.....	66
5.2.4.	Bezpieczeństwo	68
5.3.	TZP MTD+SOC vs PLC+SOC (populacja z obturacyjnym bezdechem sennym/ program standardowej modyfikacji stylu życia).....	69
5.3.1.	Parametry antropometryczne.....	70
5.3.2.	Parametry kardiometaboliczne.....	70
5.3.3.	Parametry oddechowe	71
5.3.4.	Zaburzenia snu	72
5.3.5.	Jakość życia.....	74
5.3.6.	Bezpieczeństwo	75
5.4.	TZP+SOC vs PLC+SOC (populacja ze stanem przedcukrzycowym / program standardowej modyfikacji stylu życia).....	77
5.4.1.	Parametry antropometryczne.....	77
5.4.2.	Parametry kardiometaboliczne.....	79
5.4.3.	Ryzyko wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową	81
5.4.4.	Jakość życia.....	85
5.4.5.	Bezpieczeństwo	87
5.5.	Efektywność rzeczywista terapii (RWD)	89
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	92
6.1.	Alerty bezpieczeństwa.....	92
6.2.	Raportowane działania niepożądane.....	94
6.3.	Ostrzeżenia zawarte w ChPL	94
7.	OPRACOWANIA WTÓRNE	96
8.	OGRANICZENIA	105
9.	DYSKUSJA	108
10.	WNIOSKI	113
11.	BIBLIOGRAFIA	115
12.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW	122
ANEKS A.	DODATKOWE INFORMACJE DO ANALIZY KLINICZNEJ	126
		126

Indeks skrótów

ADR	Działanie niepożądane (<i>Adverse drug reaction</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AHI	Średnia częstość bezdechów i słyceń oddechów w ciągu godziny snu (<i>Sleep apnea-hypopnea index</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (<i>Atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (<i>cardiovascular disease</i>)
DBP	Ciśnienie rozkurczowe krwi (<i>Diastolic blood pressure</i>)
EAS	Populacja do oceny skuteczności (<i>Efficacy Analysis Set</i>)
EE	Estymand skuteczności (<i>Efficacy estimand</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia
ETD	Szacowana różnica w leczeniu (<i>Estimated treatment difference</i>)
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (<i>FDA Adverse Reporting System</i>)
FAS	Pełen zestaw analiz (<i>Full analysis set</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)

HbA1c	Hemoglobina glikowana
HF	Niewydolność serca (<i>heart failure</i>)
hsCRP	Wysoko czułe białko C-reaktywne
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IWQOL-Lite-CT	Kwestionariusz oceny jakości życia
IWRS	System interaktywnej odpowiedzi internetowej (<i>Interactive web-response system</i>)
LOCF	Dane z ostatniej dokonanej obserwacji (<i>Last observation carried forward</i>)
LSM	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (<i>Least-square means</i>)
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (<i>Major adverse cardiovascular events</i>)
MC	Średnia zmiana (<i>Mean change</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified intention-to-treat</i>)
MMRM	Model mieszany dla powtarzanych pomiarów (<i>Mixed model for repeated measures</i>)
MTD	Maksymalna tolerowana dawka (<i>Maximum tolerated dose</i>)
N	Liczebność grupy
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (<i>Number Needed to Treat</i>)
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
OSA	Obturacyjny bezdech senny (<i>Obstructive sleep apnea</i>)

p	Istotność statystyczna
PAP	Wentylacja mechaniczna z zastosowaniem dodatniego ciśnienia (<i>Positive airway pressur</i>)
PDB	Stan przedcukrzycowy (<i>Prediabetes</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań
PLC	Placebo
PROMIS-SD	Kwestionariusz oceniający jakość i ilość snu (<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance</i>)
PROMIS-SRI	Kwestionariusz oceniający wpływ problemów ze snem na codzienne funkcjonowanie (<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep-Related Impairment</i>)
QW	Raz w tygodniu (<i>Once weekly</i>)
RCT	Badanie randomizowane (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RWD	Badanie oceniające rzeczywistą praktykę kliniczną (<i>Real-world data</i>)
s.c.	Wstrzyknięcie podskórne (<i>Subcutaneous injections</i>)
SBP	Ciśnienie skurczowe krwi (<i>Systolic blood pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Short Form Health Survey</i>)
SOC	Terapia standardowa (<i>Standard of care</i>)
TRE	Estymand zgodności leczenia (<i>Treatment regimen estimand</i>)
TZP	Tirzepatyd

T2DM	Cukrzyca typu 2 <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa <i>(Visual analog scale)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Mounjaro (Tirzepatyd, TZP) stosowanego jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w leczeniu choroby otyłościowej w populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, który opracowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (m.in. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) oraz innych źródeł informacji medycznej.

■ Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 4 randomizowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej:

- **SURMOUNT-1** dla porównania TZP w dawce 5, 10, 15 mg względem PLC w terapii dodanej do standardowego programu modyfikacji stylu życia (SOC) w populacji ogólnej (tj. BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI ≥ 27 kg/m² oraz ≥ 1 powikłanie związane z chorobą otyłościową), po wcześniejszej ≥ 1 nieskutecznej próbie stosowania diety w celu kontroli masy ciała. Dodatkowo włączono analizę w podgrupie pacjentów ze stanem przedcukrzycowym (**SURMOUNT-1-PDB**).
- **SURMOUNT-3** dla porównania TZP w maksymalnych tolerowanych dawkach (MTD) względem PLC w terapii dodanej do zintensyfikowanego programu modyfikacji stylu życia (i-SOC) w populacji ogólnej, po wcześniejszej ≥ 1 nieskutecznej próbie stosowania diety w celu kontroli masy ciała. Randomizacji poddano wyłącznie pacjentów, którzy w fazie wstępnej, obejmującej stosowanie SOC, uzyskali $\geq 5\%$ redukcję masy ciała.
- **SURMOUNT-OSA** czyli program badawczy, w ramach którego porównano TZP MTD względem PLC w terapii dodanej do standardowego programu modyfikacji stylu życia (SOC) w populacji z obturacyjnym bezdechem sennym, u których rozpoznano nadwagę lub chorobę otyłościową oraz po wcześniejszej ≥ 1 nieskutecznej próbie stosowania diety w celu kontroli masy ciała. W ramach programu badawczego przeprowadzono dwa identycznie zaprojektowane badania randomizowane:
 - **SURMOUNT-OSA-1** – obejmujące pacjentów niestosujących wentylacji mechanicznej z zastosowaniem dodatniego ciśnienia (PAP(-)),
 - **SURMOUNT-OSA-2** – obejmujące pacjentów wentylacji mechanicznej z zastosowaniem dodatniego ciśnienia (PAP(+)).

Ponadto odnaleziono 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (Wu 2025) oraz 25 opracowań wtórnych.

Wyniki analizy skuteczności

Wyniki uzyskane w populacji ogólnej

Na podstawie włączonych badań stwierdzono, że TZP w porównaniu z PLC w terapii dodanej do standardowego lub zintensyfikowanego programu modyfikacji stylu życia po 72 tygodniach leczenia przyczyniał się do istotnej statystycznie:

- redukcji względnej **średniej masy ciała** (w %):
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = -11,9 [-13,4; -10,4], $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = -16,4 [-17,9; -14,8], $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = -17,8 [-19,3; -16,3], $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): ETD = -20,8 [-23,2; -18,5], $p < 0,001$
- zmniejszenia **obwodu talii** (w cm):
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = -10,1 [-1,6; -8,6], $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = -13,8 [-15,2; -12,3], $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = -14,5 [-15,9; -13,0], $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): ETD = -14,8 [-17,2; -12,5], $p < 0,001$
- wzrostu odsetka pacjentów, u których zaobserwowano **zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$**
 - TZP 5 mg (+SOC): 85% vs 35%, $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): 89% vs 35%, $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): 91% vs 35%, $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): 88% vs 16%, $p < 0,001$
- wzrostu odsetka pacjentów, u których zaobserwowano **zmniejszenie masy ciała o $\geq 20\%$**
 - TZP 5 mg (+SOC): 30% vs 3%, $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): 50% vs 3%, $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): 57% vs 3%, $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): 45% vs 2%, $p < 0,001$
- redukcji **skurczowego ciśnienia tętniczego** krwi (SBP, w mmHg):
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = -5,6 [7,2; -3,9], $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = -6,7 [-8,4; -5,0], $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = -6,4 [-8,0; -4,8], $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): ETD = -9,2 [-11,2; -7,2] *
- redukcji **rozkurczowego ciśnienia tętniczego** krwi (DBP, w mmHg)
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = -4,1 [-5,2; -3,0], $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = -4,2 [-5,3; -3,0], $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = -3,7 [-4,8; -2,7], $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): ETD = -5,5 [-6,9; -4,1] *
- redukcji poziomu **trójglicerydów**
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = -16,5 mg/dl [-21,2; -11,4], $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = -19,3 mg/dl [-23,9; -14,4], $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = -24,9 mg/dl [-29,1; -20,4], $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): ETD = -28,0% [-32,3; -23,4], $p < 0,001$ *

- redukcji poziomu **cholesterolu LDL**:
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = -4,0 mg/dl [-7,5; -0,5],
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = -5,5 mg/dl [-8,9; -2,0],
 - TZP MTD (+iSOC): ETD = -11,5% [-15,3; -7,5], $p < 0,001^*$
- wzrostu poziomu **cholesterolu HDL** (w mg/dl)
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = 7,7 mg/dl [4,6; 10,8], $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = 9,9 mg/dl [6,7; 13,2], $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = 8,7 mg/dl [5,7; 11,8], $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): ETD = 11,4% [8,2; 14,7], $p < 0,001^*$
- Redukcji **glukozy na czczo** (mg/dl):
 - TZP 5 mg (+SOC): LSM: -6,5 vs 0,4, $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSM: -8,8 vs 0,4, $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSM: -9,1 vs 0,4, $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): ETD = -11,2 [-13,5; -8,8], $p < 0,001^*$
- redukcji poziomu **HbA1c** (%)
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = -0,3 [-0,3; -0,2], $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = -0,4 [-0,4; -0,3], $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = -0,4 [-0,4; -0,3], $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): ETD = -0,5 [-0,5; -0,4], $p < 0,001^*$
- redukcji 10-letniego przewidywanego ryzyka rozwoju **powikłań ASCVD***:
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = -25,8, $p \leq 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = -32,1, $p \leq 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = -31,1, $p \leq 0,001$
- redukcji 10-letniego przewidywanego ryzyka rozwoju **cukrzycy typu 2***:
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = -11,7, $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = -13,7, $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = -14,0, $p < 0,001$
- poprawy **jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego (SF-36)***:
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = 2,11 [1,39; 2,82], $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = 2,13 [1,42; 2,84], $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = 2,38 [1,67; 3,23], $p < 0,001$
 - TZP MTD (+iSOC): ETD = 3,9 [2,8; 4,9]

W pierwszej kolejności prezentowano wyniki dla estymandu TRE, a w przypadku ich braku dla estymandu EE. Wyniki dla estymandu EE zostały oznaczone gwiazdką.

Wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym

W programie badawczym SURMOUNT-OSA u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym oraz nadwagą lub otyłością wykazano, że TZP w porównaniu z PLC przyczynia się do istotnej statystycznie:

- względnej redukcji **średniej masy ciała (w %)**:
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -16,1 [-18,0; -14,2]; $p < 0,001$ (populacja OSA, PAP-)
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -17,3 [-19,3; -15,3]; $p < 0,001$ (populacja OSA, PAP+)
- redukcji **skurczowego ciśnienia tętniczego** krwi (SBP, w mmHg):
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -7,6 [-10,5; -4,8]; $p < 0,001$ (populacja OSA, PAP-)
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -3,7 [-6,8; -0,7]; $p = 0,02$ (populacja OSA, PAP+)
- redukcji **rozkurczowego ciśnienia tętniczego** krwi (DBP, w mmHg)
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -2,8 [-5,0; -0,7]; $p < 0,001$ (populacja OSA, PAP-)
- bezwzględnej **redukcji liczby bezdechów** w ciągu godziny (AHI; liczba zdarzeń/godz.):
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -20,0 [-25,8; -14,2]; $p < 0,001$ (populacja OSA, PAP-)
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -23,8 [-29,6; -17,9]; $p < 0,001$ (populacja OSA, PAP+)
- względnej **redukcji liczby bezdechów** w ciągu godziny (zmiana %):
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -47,7 [-65,8; -29,6]; $p < 0,001$ (populacja OSA, PAP-)
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -56,2 [-73,7; -38,7]; $p < 0,001$ (populacja OSA, PAP+)
- redukcji **obciążenia niedotlenieniem** (%min/godz.):
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -70,1 [-90,9; -49,3]; $p < 0,001$ (populacja OSA, PAP-)
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -61,3 [-84,7; -37,9]; $p < 0,001$ (populacja OSA, PAP+)
- zmniejszenie **wpływu zaburzeń snu na codzienne funkcjonowanie** (kwestionariusz PROMIS-SRI):
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -3,4 [-5,7; -1,2]; $p < 0,05$ (populacja OSA, PAP-)
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -4,3 [-7,0; -1,6]; $p < 0,01$ (populacja OSA, PAP+)
- poprawę **jakości i ilości snu** (kwestionariusz PROMIS-SD):
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -2,0 [-4,0; -0,1]; $p < 0,05$ (populacja OSA, PAP-)
 - TZP MTD (+SOC): ETD = -3,9 [-6,2; -1,6]; $p < 0,01$ (populacja OSA, PAP+)
- zmniejszenie **nasilenia senności dziennej** (kwestionariusz ESS)*:
 - TZP MTD (+SOC): LSMD = -1,4 [-2,5; -0,3]; $p < 0,05$ (populacja OSA, PAP-)
- poprawy **jakości życia w zakresie poziomu aktywności (FOSQ)***:
 - TZP MTD (+SOC): LSMD = 0,2 [0,0; 0,3]; $p < 0,05$ (populacja OSA, PAP-)
 - TZP MTD (+SOC): LSMD = 0,1 [0,0; 0,2]; $p < 0,05$ (populacja OSA, PAP+)
- poprawy **jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego (SF-36)***:
 - TZP MTD (+SOC): LSMD = 2,9 [1,3; 4,6]; $p < 0,01$ (populacja OSA, PAP-)
 - TZP MTD (+SOC): LSMD = 4,5 [2,9; 6,2]; $p < 0,01$ (populacja OSA, PAP+)

W pierwszej kolejności prezentowano wyniki dla estymandu TRE, a w przypadku ich braku dla estymandu EE. Wyniki dla estymandu EE zostały oznaczone gwiazdką.

Ponadto wyniki badania RWD – Wu 2025 wskazują, że u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym i chorobą otyłościową leczonych TZP obserwowano **niższe ryzyko śmiertelności ogólnej** (HR = 0,44 [0,34;

0,58], $p < 0,001$) a także **niższe ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE)** (HR = 0,73 [0,62; 0,86], $p < 0,001$) oraz **nerkowych (MAKE)** (HR = 0,43 [0,34; 0,53], $p < 0,001$) w porównaniu z SOC.

Wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów ze stanem przedcukrzycowym

• W analizie do badania SURMOUNT-1 obejmującej pacjentów ze stanem przedcukrzycowym oraz nadwagą lub otyłością wykazano, że TZP w porównaniu z PLC w długim horyzoncie czasowym (176 tyg.) przyczynia się do istotnej statystycznie:

- redukcji względnej **średniej masy ciała (%)**:
 - TZP 5 mg (+SOC): ETD = -11,1 [-14,4; -7,8], $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+SOC): ETD = -17,5 [-23,6; -11,3], $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+SOC): ETD = -18,4 [-22,2; -14,7], $p < 0,001$
- zmniejszenia **obwodu talii (cm)**:
 - TZP 5 mg (+SOC): ETD = -8,3 [-11,7; -4,9],
 - TZP 10 mg (+SOC): ETD = -15,7 [-24,5; -7,0],
 - TZP 15 mg (+SOC): ETD = -14,9 [-18,9; -10,8]
- wzrostu odsetka pacjentów, u których zaobserwowano **zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$**
 - TZP 5 mg (+SOC): 78% vs 29%,
 - TZP 10 mg (+SOC): 85% vs 29%,
 - TZP 15 mg (+SOC): 87% vs 29%
- wzrostu odsetka pacjentów, u których zaobserwowano **zmniejszenie masy ciała o $\geq 20\%$**
 - TZP 5 mg (+SOC): 24% vs 4%,
 - TZP 10 mg (+SOC): 48% vs 4%,
 - TZP 15 mg (+SOC): 52% vs 4%
- redukcji **skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP, mmHg)***:
 - TZP 5/10/15 mg (+SOC): LSMD = -8,30 [-10,49; -6,11]
- redukcji **rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (DBP, mmHg)***:
 - TZP 5/10/15 mg (+SOC): LSMD = -3,00 [-4,48; -1,52]
- redukcji poziomu **trójglicerydów (mg/dl)***:
 - TZP 5/10/15 mg (+SOC): LSMD = -28,20 [-34,80; -21,60]
- redukcji poziomu **cholesterolu LDL (mg/dl)***:
 - TZP 5/10/15 mg (+SOC): LSMD = -9,40 [-14,21; -4,59]
- wzrostu poziomu **cholesterolu HDL (mg/dl)***:
 - TZP 5/10/15 mg (+SOC): LSMD = 11,60 [4,08; 19,12]
- redukcji **glukoza na czczo (mg/dl)***:
 - TZP 5 mg (+SOC): ETD: -10,58 [-12,82; -8,35], $p < 0,001$,
 - TZP 10 mg (+SOC): ETD: -14,25 [-16,43; -12,08], $p < 0,001$,
 - TZP 15 mg (+SOC): ETD: -13,96 [-16,17; -11,75], $p < 0,001$
- redukcji poziomu **HbA1c (%)***:
 - TZP 5 mg (+SOC): ETD = -0,36 [-0,42; -0,29], $p < 0,001$,
 - TZP 10 mg (+SOC): ETD = -0,44 [-0,51; -0,38], $p < 0,001$,
 - TZP 15 mg (+SOC): ETD = -0,50 [-0,57; -0,44], $p < 0,001$

- redukcji ryzyka rozwoju **cukrzycy typu 2**:
 - TZP 5/10/15 mg (+SOC): HR = 0,07 [0,0; 0,1], $p < 0,001$
- poprawy **jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego (SF-36)**:
 - TZP 5/10/15 mg (+SOC): LSMD = 2,6 [0,0; 5,3]
 - TZP 5 mg (+SOC): LSMD = 2,00 [0,88; 3,12]*,
 - TZP 10 mg (+SOC): LSMD = 3,20 [1,89; 4,51]*,
 - TZP 15 mg (+SOC): LSMD = 3,70 [2,35; 5,05]*

W pierwszej kolejności prezentowano wyniki dla estymandu TRE, a w przypadku ich braku dla estymandu EE. Wyniki dla estymandu EE zostały oznaczone gwiazdką.

Wyniki analizy w podgrupach odpowiadających populacji docelowej

W badaniu SURMOUNT-1 potwierdzono skuteczność TZP względem PLC w zakresie kontroli masy ciała w podgrupach odpowiadających populacji docelowej. W analizie statystycznej potwierdzono, że wielkość efektu terapeutycznego (względna redukcja masy ciała) była niezależna od obecności PDB, OSA, a także niezależna od liczby powikłań związanych z chorobą otyłościową (p dla interakcji $>0,05$). Z kolei w podgrupach z wyższymi wartościami BMI obserwowano większą względną redukcję masy ciała niż w podgrupach z BMI <35 kg/m² (p dla interakcji 0,016).

■ Analizy bezpieczeństwa

We wszystkich włączonych badaniach, dla każdej stosowanej dawki, stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, związanych z leczeniem oraz prowadzących do zaprzestania terapii w porównaniu z PLC. Najczęściej zgłaszanymi szczegółowymi zdarzeniami niepożądanymi były dolegliwości związane z układem pokarmowym (m.in. nudności, biegunka, zaparcia, wymioty), które istotnie statystycznie częściej zgłaszano w grupie TZP niż w ramieniu PLC. Zdarzenia opisano jako łagodne do umiarkowanych, występujące głównie w okresie eskalacji dawki i przemijające. Oznacza to, że profil bezpieczeństwa TZP można uznać za akceptowalny.

■ Wnioski końcowe

Tirzepatyd w dawkach od 5 do 15 mg w terapii dodanej do modyfikacji stylu życia przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji masy ciała oraz obwodu talii, a także wykazuje korzystny wpływ na parametry kardiometaboliczne, w tym redukcję ciśnienia tętniczego krwi, poprawę kontroli glikemii oraz pozytywne zmiany w zakresie profilu lipidowego, których poprawa przekłada się na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Wykazano, że spadek ciśnienia skurczowego o 10 mmHg lub rozkurczowego o 5 mmHg przekłada się na redukcję ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, a spadek poziomu cholesterolu LDL o 1 mmol/l pozwala zmniejszyć śmiertelność ogólną i sercowo-naczyniową. Ponadto, u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym obserwowano również redukcję liczby bezdechów i poprawę jakości snu, a u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym kontynuacja terapii TZP przez 3 lata pozwalała na ponad 10-krotne zmniejszenie odsetka pacjentów, u których wystąpiła cukrzyca typu 2. W konsekwencji stosowanie tirzepatydu przekładało się na poprawę jakości życia oraz redukcję prognozowanego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz wystąpienia cukrzycy typu 2. Korzystny wpływ TZP na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, śmiertelność ogólną oraz powikłania nerkowe obserwowano również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym i otyłością.

Wyniki poszczególnych badań oraz wyniki analizy w podgrupach jednoznacznie wskazują na korzystny efekt terapeutyczny tirzepatydu niezależnie od obecności powikłań związanych z chorobą otyłościową oraz wartości wskaźnika BMI. U pacjentów leczonych tirzepatydem obserwowano wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych, w tym przede wszystkim związanych z układem pokarmowym, które u zdecydowanej większości pacjentów mają charakter krótkotrwały i ustępują samoistnie, pod wpływem modyfikacji nawyków żywieniowych lub w wyniku zastosowania leków działających objawowo (prokinetyki, leki p/wymiotne).

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Mounjaro (TZP, tirzepatyd,) stosowanego jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w leczeniu choroby otyłościowej w populacji docelowej (szczegółowo opisano poniżej, Tabela 1) w ramach proponowanego programu lekowego.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICO

Obszar	Opis
Populacja	Młode osoby dorosłe z chorobą otyłościową, które spełniają poniższe kryteria: - wiek od 18 do 26 r.ż. (w momencie kwalifikacji); - udokumentowany brak istotnej ($\geq 5\%$) redukcji masy ciała w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego prowadzonego przez czas co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu; - BMI ≥ 35 kg/m²; - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub obturacyjny bezdech senny (OSA) - potwierdzony wynikiem badania polisomnograficznego/poligraficznego lub stan przedcukrzycowy. W dalszym toku niniejszej analizy stosowano nazwę „populacja docelowa”
	Osoby z chorobą otyłościową, u których otyłość uniemożliwia ratowanie życia (brak udźwigu stołów operacyjnych/diagnostycznych) lub powoduje powikłania niepoddające się leczeniu standardowemu (oporne rany, owrzodzenia żyłne, nawracająca róża, zapalenie szpiku), spełniające poniższe kryteria: - wiek od 18 r.ż.; - BMI ≥ 40 kg/m²; - co najmniej jedno z poniższych: - niewydolność narządowa i stany ostre: - nawracające zaostrzenia niewydolności serca (NYHA III/IV) lub obrzęki płuc w wywiadzie, - zespół hipowentylacji otyłych wymagający wspomagania oddechu (CPAP/BiPAP), - ostry zespół wieńcowy lub przebyty incydent naczyniowo-mózgowy (TIA/udar) lub choroba tętnic obwodowych (PAD), - bariera techniczna (diagnostyka i zabiegi): - konieczność wykonania pilnej diagnostyki obrazowej (TK, MRI, angiografia, SPECT/PET) lub zabiegu operacyjnego, niemożliwa do realizacji z powodu przekroczenia limitu

Obszar	Opis
	wagowego aparatury (zazwyczaj > 160-200 kg). • przeciwwskazania do operacji bariatrycznej (np. gigantyczna przepuklina rozworu, skrajne ryzyko anestezjologiczne), - o powikłania tkankowe i infekcyjne (oporne na leczenie): • niegojące się owrzodzenia żyłakowate kończyn dolnych (powyżej 3 miesięcy), • nawracająca róża (min. 2 epizody w roku) lub zapalenie tkanki podskórnej/szpiku na tle otyłości, • odleżyny i rany pooperacyjne uniemożliwiające pionizację, - o zdrowie psychiczne: • udokumentowany ciężki epizod depresyjny pozostający w istotnym związku klinicznym z progresją otyłości i brakiem mobilności- potwierdzony w ocenie psychiatrycznej (pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarza psychiatry).
	W dalszym toku niniejszej analizy stosowano nazwę „populacja docelowa”
Interwencja	Tirzepatyd w uzupełnieniu do postępowania niefarmakologicznego (dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (5, 10 i 15 mg). W dalszym toku niniejszej analizy stosowano nazwę „TZP” lub „TZP MTD” (w przypadku oceny maksymalnie tolerowanych dawek).
Komparator	Terapia standardowa (SOC, <i>standard of care</i>) rozumiana jako postępowanie niefarmakologiczne (dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna) z opcjonalnym zastosowaniem placebo (PLC) .
Punkty końcowe	• Parametry antropometryczne: - o Zmiana masy ciała, obwodu talii oraz BMI względem wartości wyjściowych, - o Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości masy ciała, obwodu talii i BMI • Parametry kardiometaboliczne: - o Zmiana poziomu ciśnienia krwi, profilu lipidowego, glikemii oraz wysoko czułego białka C-reaktywnego (hsCRP), - o ryzyko wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową • Parametry oddechowe: - o zmiana średniej liczby bezdechów i spłyceń oddechów w ciągu godziny snu (AHI, <i>apnea-hypopnea index</i>) oraz obciążenia niedotlenieniem, - o docelowe wartości AHI • Zaburzenia snu • Jakość życia (SF-36, IWQOL-Lite-CT, EQ-5D-5L) • Bezpieczeństwo.
Metodyka	• Badania eksperymentalne z randomizacją, • Badania obserwacyjne (RWD, <i>real world data</i>) oceniające efektywność rzeczywistą tirzepatydu. • Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono tirzepatyd.

BiPAP – wentylacja mechaniczna z zastosowaniem dwupoziomowego dodatniego ciśnienia, BMI – wskaźnik masy ciała, CPAP – wentylacja mechaniczna z zastosowaniem stałego dodatniego ciśnienia, MRI – rezonans magnetyczny, NYHA III/IV – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association III/IV, OSA – obturacyjny bezdech senny, PAD – choroba tętnic obwodowych, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, SPET – scyntygrafia, TIA – przemijający atak niedokrwienności mózgu, TK – tomografia komputerowa

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do/z analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- przedstawienie wyników oraz opracowanie wniosków końcowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

2.2.1. Kryteria włączenia

POPULACJA

A. Młode osoby dorosłe z chorobą otyłościową które spełniają poniższe kryteria:

1. wiek od 18 do 26 r.ż. (w momencie kwalifikacji);
2. udokumentowany brak istotnej ($\geq 5\%$) redukcji masy ciała w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego prowadzonego przez czas co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;
3. BMI ≥ 35 kg/m²;
4. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub obturacyjny bezdech senny (OSA) - potwierdzony wynikiem badania polisomnograficznego/poligraficznego lub stan przedcukrzycowy

B. Osoby z chorobą otyłościową, u których otyłość uniemożliwia ratowanie życia (brak udźwigu stołów operacyjnych/diagnostycznych) lub powoduje powikłania niepoddające się leczeniu standardowemu (oporne rany, owrzodzenia żyłne, nawracająca róża, zapalenie szpiku), spełniające poniższe kryteria:

- wiek od 18 r.ż.;
- BMI ≥ 40 kg/m²;
- co najmniej jedno z poniższych:
 - niewydolność narządowa i stany ostre:
 - nawracające zaostrzenia niewydolności serca (New York Heart Association III/IV) lub obrzęki płuc w wywiadzie,
 - zespół hipowentylacji otyłych wymagający wspomagania oddechu (wentylacja mechaniczna z zastosowaniem stałego dodatniego ciśnienia / wentylacja mechaniczna z zastosowaniem dwupoziomowego dodatniego ciśnienia),
 - ostry zespół wieńcowy lub przebyty incydent naczyniowo-mózgowy (przemijający atak niedokrwienny mózgu / udar) lub choroba tętnic obwodowych (PAD),
 - bariera techniczna (diagnostyka i zabiegi):
 - konieczność wykonania pilnej diagnostyki obrazowej (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, angiografia, scyntygrafia / pozytonowa tomografia emisyjna) lub zabiegu operacyjnego, niemożliwa do realizacji z powodu przekroczenia limitu wagowego aparatury (zazwyczaj > 160-200 kg),
 - przeciwwskazania do operacji bariatrycznej (np. gigantyczna przepuklina rozworu, skrajne ryzyko anestezjologiczne),
 - powikłania tkankowe i infekcyjne (oporne na leczenie):
 - niegojące się owrzodzenia żylakowate kończyn dolnych (powyżej 3 miesięcy),
 - nawracająca róża (min. 2 epizody w roku) lub zapalenie tkanki podskórnej/szpiku na tle otyłości,
 - odleżyny i rany pooperacyjne uniemożliwiające pionizację,
 - zdrowie psychiczne:
 - udokumentowany ciężki epizod depresyjny pozostający w istotnym związku klinicznym z progresją otyłości i brakiem mobilności- potwierdzony w ocenie psychiatrycznej (pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarza psychiatry).

W dalszej części analizy powyższe populacje opisano skrótowo jako **populacja docelowa**.

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.

INTERWENCJA

Tirzepatyd (TZP) w uzupełnieniu do terapii standardowej (SOC, *standard of care*) rozumianej jako postępowanie nefarmakologiczne obejmujące dietę o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększoną

aktywność fizyczną. TZP podawany podskórnie (s.c.) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) tj. 5, 10 i 15 mg raz w tygodniu (QW, *once weekly*).

W dalszej części analizy interwencję opisano skrótowo jako TZP (tirzepatyd) lub TZP MTD (w przypadku oceny maksymalnie tolerowanych dawek).

KOMPARATORY

Terapia standardowa (SOC, *standard of care*) rozumiana jako postępowanie nefarmakologiczne obejmujące dietę o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększoną aktywność fizyczną, z lub bez placebo (PLC).

PUNKTY KOŃCOWE

- Parametry antropometryczne:
 - zmiana masy ciała, obwodu talii oraz BMI względem wartości wyjściowych,
 - odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości masy ciała, obwodu talii i BMI
- Parametry kardiometaboliczne:
 - zmiana poziomu ciśnienia krwi, profilu lipidowego, glikemii oraz wysoko czułego białka C-reaktywnego (hsCRP)
 - ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych
- Parametry oddechowe:
 - zmiana średniej liczby bezdechów i spłyceń oddechów w ciągu godziny snu (AHI, *apnea-hypopnea index*)
 - docelowe wartości AHI,
 - zmiana obciążenia niedotlenieniem
- Zaburzenia snu
- Jakość życia (SF-36, IWQOL-Lite-CT, EQ-5D-5L)
- Zdarzenia niepożądane.

METODYKA BADAŃ KLINICZNYCH

- Badania eksperymentalne z randomizacją,
- Badania obserwacyjne (*real world data*, RWD) oceniające efektywność rzeczywistą tirzepatydu.
- 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).

POZOSTAŁE KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 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.

2.2.2. Kryteria wykluczenia

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznano dodatkowo:

- badania przeprowadzone na populacji azjatyckiej (w populacji tej ze względu na różnice w sposobie klasyfikacji choroby otyłościowej, przyjmuje się mniejsze wartości BMI co wynika z faktu, iż w populacji azjatyckiej do rozwoju zaburzeń metabolicznych prowadzi mniejsza zawartość tłuszczu w organizmie niż u osób rasy białej [2]),
- badania przeprowadzone wyłącznie w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*),
- dowody naukowe opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- dowody prezentujące skumulowane dane z programu badań SURMOUNT, który obejmował również populacje wykluczane z niniejszej analizy,
- przeglądy systematyczne, w których wyniki opisywano łącznie dla kilku interwencji, bez możliwości wyszczególnienia danych dla TZP,
- inne niż wskazane w kryteriach włączenia.

2.3. Wyszukiwanie badań

2.3.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Przeszukanie w elektronicznych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię

wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (KJ). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3].

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- *The Cochrane Library*, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- rejestry badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *International Congress on Obesity* (<https://www.worldobesity.org>),
 - *European Congress on Obesity* (<https://eco2024.org>),
 - *The European Society of Cardiology Congress* (<https://www.escardio.org>),
 - *European Association for the Study of Diabetes* (<https://www.easd.org>),
 - *The Obesity Society* (<https://obesityweek.org>),
 - *American Heart Association* (<https://www.heart.org>),

- strony internetowe agencji regulatorowych (FDA, EMA),
- stronę internetową producenta leku (*trials.lilly.com*).

Ostatniego pełnego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 16.12.2024 r., następnie w ramach uzupełnienia w odpowiedzi na minimalne wymagania wskazane przez AOTMiT przeprowadzono aktualizację do dnia 08.10.2025 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Aneks A).

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków (MMo, KJ). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów, tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (AST).

Listę badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w Aneksie (A.5).

2.3.4. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.3.4.1. BADANIA PIERWOTNE

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB 2, *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.3) przez *The Cochrane Collaboration* [4]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną spełniających kryteria badań kohortowych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt., a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt.),
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt.),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt.) lub narażenia (0–3 pkt.) [5].

Formularze do oceny wiarygodności badań zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdz. A.6.2., A.6.4) Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (MLW, MKS), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, płeć, rasa, pochodzenie, BMI, masa ciała, obwód talii, ciśnienie tętnicze krwi, wskaźnik AHI, profil lipidowy i powikłania związane z chorobą otyłościową),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor),
- typu i podtypu badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT (sposób klasyfikacji badań przedstawiono w Aneksie (Aneks, Rozdz. A.6.1).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdz. A.6.5.1)

2.3.4.2. OPRACOWANIA WTÓRNE

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdz. A.6.3)

2.3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (MLW) według opracowanych formularzy, których wzór zamieszczono w Aneksie (A.6.5). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (MKS). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (AST).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych. W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych

2.3.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR lub OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Dla punktów końcowych o charakterze ciągłym w pierwszej kolejności podawano wyniki raportowane przez autorów badania w postaci średniej różnicy (MD, *mean difference*) lub oszacowanej różnicy wyników obu metod leczenia (ETD, *estimated treatment difference*) wraz z ich miarą rozrzutu, a w przypadku ich braku korzystano z innych miar np. średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LSM, *least-square means*) i błędu standardowego (SE, *standard error*) ($LSM \pm SE$). Priorytetowo traktowano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p i/lub parametrów względnych. W przypadku braku raportowania wyników analizy statystycznej w badaniach wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane dla potrzeb niniejszej analizy klinicznej. Każdorazowo źródło pochodzenia wyników analizy statystycznej było odpowiednio opisywane w tabelach. We wszystkich przypadkach wyniki dla różnic pomiędzy grupami przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

W niniejszej analizie analogicznie do analizy przeprowadzonej przez autorów włączonych badań wyniki efektywności klinicznej prezentowano w dwóch podejściach statystycznych wykorzystując dwa estymandy tj.:

- **estymand zgodności leczenia (TRE, *treatment regimen estimand*)** – oceniający średni efekt terapeutyczny w całej populacji badanej, niezależnie od przestrzegania schematu leczenia. Podejście to odzwierciedla rzeczywisty efekt w populacji. Analiza obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia, mITT, *modified intention-to-treat*), niezależnie od przestrzegania interwencji badanej (FAS, *full analysis set*). Dane ciągle raportowano przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z wielokrotną imputacją brakujących danych.
- **estymand skuteczności (EE, *efficacy estimand*)** – oceniający efekt terapeutyczny u pacjentów, którzy stosowali się do schematu leczenia przez cały okres badania (niezależnie od faktycznego przebiegu leczenia). Celem tego podejścia było oszacowanie maksymalnej efektywności terapii, jaką można osiągnąć, gdy pacjent nie przerywa leczenia ani nie zmienia dawki. Analiza obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (mITT) z wyłączeniem danych po zaprzestaniu przyjmowania badanej interwencji (data ostatniej dawki + 7 dni) (EAS, *efficacy analysis set*). Dane ciągle raportowano przy użyciu modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM, *mixed model for repeated measures*).

Dla części danych nie określono zastosowanego estymandu oraz nie przedstawiono opisu metodyki prezentowanych wartości. W takich sytuacjach do analizy ekstrahowano dane bez przypisania do konkretnego estymandu z adnotacją „Brak danych o zastosowanym estymandzie”. W przypadku gdy w publikacji źródłowej prezentowano opis metodyki jako analiza przed przerwaniem terapii, z zastosowaniem MMRM i/lub analiza EAS wartości takie uznawano za oszacowanie dla estymandu EE. Każdorazowo oznaczano takie przypadki w analizie.

Ze względu na rozbieżności w metodyce oraz charakterystykach populacji włączonych badań, analiza ilościowa (meta-analiza) wyników nie została przeprowadzona.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.2 (program do meta-analiz opracowany przez zespół HTA Consulting)

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki pierwotnego przeszukania (stan na 16.12.2024 r.)

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2 791 pozycji bibliograficznych, które poddano wstępnej selekcji na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej oceny w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 158 doniesień naukowych, natomiast ostatecznie do analizy klinicznej włączono 52 publikacje.

Kryteria włączenia do analizy spełniło łącznie 14 prac (52 publikacje), w tym:

- 4 badania randomizowane (RCT, *randomized controlled trial*) (opisane w 42 publikacjach),
- 10 przeglądów systematycznych (opisanych w 10 publikacjach).

W toku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej.

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Listę badań wraz z uwzględnionymi publikacjami przedstawiono poniżej (Tabela 2), natomiast badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (A.5).

Tabela 2.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania eksperymentalne			
SURMOUNT-1	Aronne 2022	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[6]
	Aronne 2023	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[7]
	Aronne 2023_a	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[8]
	Batterham 2023	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[9]
	Davidson 2022	Komentarz do badania SURMOUNT-1	[10]
	De Lemos 2022	Abstrakt do badania uzupełniającego SURMOUNT-1	[11]
	De Lemos 2024	Badanie uzupełniające SURMOUNT-1	[12]
	Grunstein 2024	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[13]
	Gudzune 2024	Abstrakt do analizy post hoc badania SURMOUNT-1	[14]
	Gudzune 2024_a	Publikacja do badania SURMOUNT-1	[15]
	Hankosky 2023	Analiza post-hoc badania SURMOUNT-1 oceniająca ryzyko rozwoju cukrzycy typu drugiego w populacji pacjentów z nadwagą / otyłością leczonych TZP	[16]
	Hankosky 2024	Analiza post-hoc badania SURMOUNT-1 oceniająca ryzyko rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej oraz wpływu terapii na sercowo-metaboliczne czynniki ryzyka w populacji pacjentów z nadwagą / otyłością leczonych TZP	[17]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Hankosky 2023_a	Abstrakt do analizy post-hoc badania SURMOUNT-1	[18]
	Hankosky 2023_b	Abstrakt do analizy post-hoc badania SURMOUNT-1	[19]
	Hankosky 2023_c	Abstrakt do analizy post-hoc badania SURMOUNT-1	[20]
	Heerspink 2023	Abstrakt do analizy post hoc badania SURMOUNT-1	[21]
	Jastreboff 2022	Publikacja główna do badania SURMOUNT-1	[22]
	Jastreboff 2024	Publikacja główna do badania SURMOUNT-1	[23]
	Kushner 2022	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[24]
	Machineni 2022	Abstrakt do analizy post-hoc badania SURMOUNT-1	[25]
	Neeland 2023	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[26]
	Poon 2022	Abstrakt do analizy post hoc badania SURMOUNT-1	[27]
	Poon 2023	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[28]
	Rubino 2023	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[29]
	Srinath 2023	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[30]
	Srinath 2024	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[31]
	Krumholz 2024	Analiza post hoc do badania SURMOUNT-1	[32]
	NCT04184622	Raport ze strony clinicaltrials.gov dotyczący badania SURMOUNT-1 wraz z protokołem oraz planem analizy statystycznej	[33]
	FDA 2023	Raport FDA zawierający wyniki do badania SURMOUNT-1	[34, 35]
SURMOUNT-3	Gibble 2024	Abstrakt do analizy post hoc badania SURMOUNT-3	[36]
	Hunter 2024	Abstrakt do badania SURMOUNT-3	[37]
	Wadden 2023	Publikacja główna do badania SURMOUNT-3	[38]
	Wadden 2024	Abstrakt do badania SURMOUNT-3	[39]
	Wadden 2024_a	Korekta do publikacji głównej badania SURMOUNT-3	[40]
	NCT04657016	Raport ze strony clinicaltrials.gov dotyczący badania SURMOUNT-3 wraz z protokołem oraz planem analizy statystycznej	[41]
SURMOUNT-1/-3	EMA 2023	Raport EMA z wynikami badania SURMOUNT -1 oraz -3	[42]
SURMOUNT-OSA	Malhotra 2024	Protokół badania SURMOUNT-OSA	[43]
	Malhotra 2024_a	Publikacja główna do badania SURMOUNT-OSA	[44]
	Cheskin 2024	Komentarz do badania SURMOUNT-OSA	[45]
	Liuzzo 2024	Komentarz do badania SURMOUNT-OSA	[46]
	NA 2024	Korekta do badania SURMOUNT-OSA	[47]
Opracowania wtórne			
Przeglądy systematyczne	Alkhezi 2023	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	[48]
	Ansari 2024	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[49]
	de Oliveira Almeida 2024	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[50]
	Dutta 2024	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[51]
	Ghusn 2024	Przegląd systematyczny	[52]
	Liu 2024	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[53]
	Lobkovich 2024	Przegląd systematyczny	[54]
	Oest Müllert 2024	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[55]
	Patoulas 2024	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[56]
	Shridharani 2024	Przegląd systematyczny	[57]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2. Wyniki aktualizacji przeszukania pierwotnego (stan na 08.10.2025 r.)

W wyniku aktualizacji pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej (obejmującej okres od 16.12.2024 r. do 08.10.2025 r.) odnaleziono łącznie 1517 pozycji bibliograficznych, które poddano wstępnej selekcji na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej oceny w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 162 pozycje, natomiast ostatecznie do analizy klinicznej włączono 46 publikacji.

Kryteria włączenia do analizy spełniły:

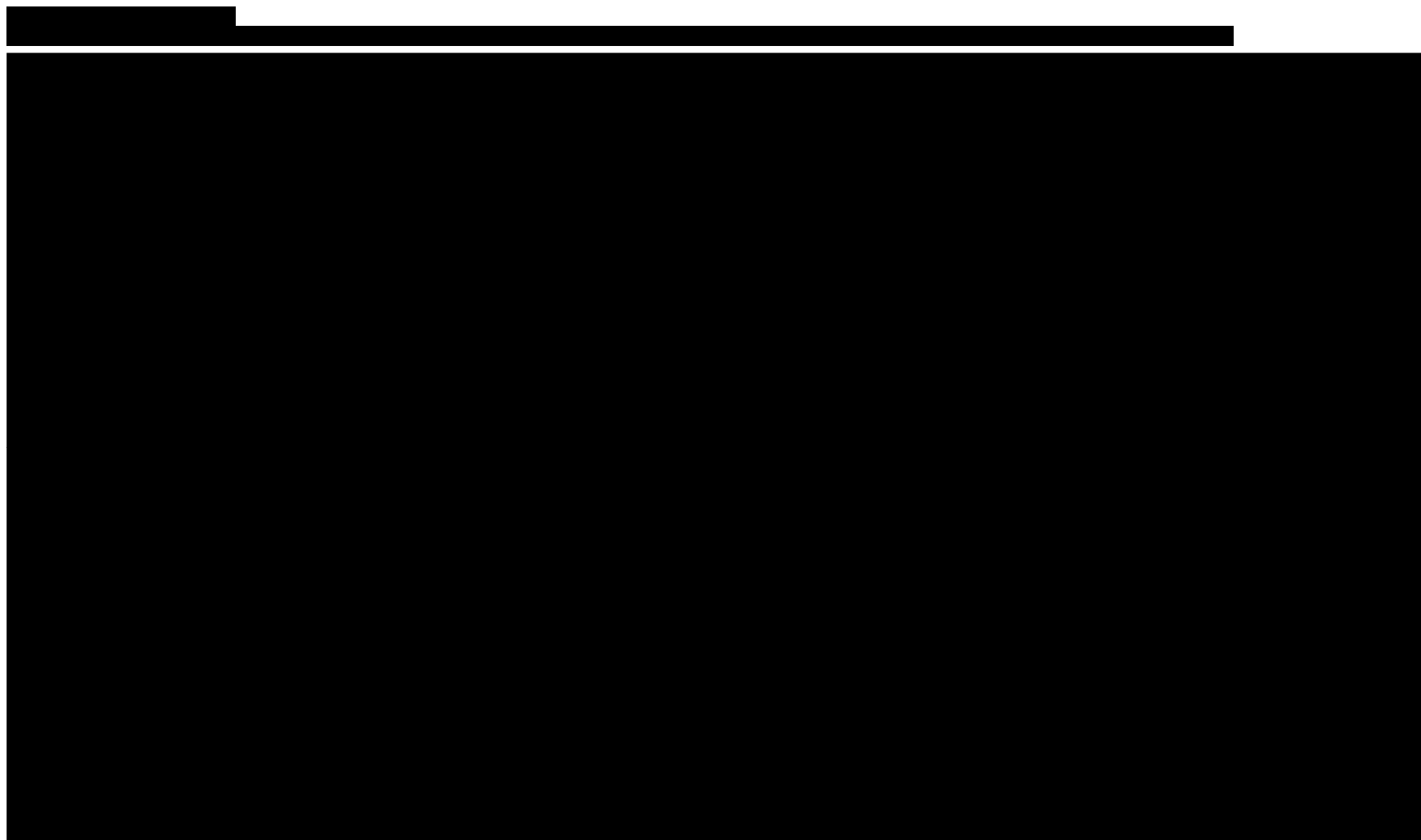
- 4 badania randomizowane (RCT, randomized controlled trial) (opisane w 30 publikacjach),
- 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (opisane w 1 publikacji),
- 15 przeglądów systematycznych (opisanych w 15 publikacjach).

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Listę badań wraz z uwzględnionymi publikacjami przedstawiono poniżej (Tabela 3), natomiast badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (A.5).

Tabela 3.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – aktualizacja przeszukania pierwotnego

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania eksperymentalne			
SURMOUNT-1	Addison 2025	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[58]
	Ard 2025	Analiza post hoc do badania SURMOUNT-1	[59]
	Aronne 2025	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[60]
	Busetto 2025	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[61]
	Hankosky 2025	Analiza post-hoc do badania SURMOUNT-1	[62]
	Horn 2025	Publikacja do badania SURMOUNT-1	[63]
	Kokkinos 2025	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[64]
	Linetzky 2025	Analiza post hoc do badania SURMOUNT-1	[65]
	Look 2025	Publikacja do badania SURMOUNT-1	[66]
	Mari 2025	Analiza post hoc do badania SURMOUNT-1	[67]
	NA 2025	Korekta do Look 2025	[68]
	Vincent 2025	Abstrakt do badania SURMOUNT-1	[69]
SURMOUNT-3	Gibble 2024	Abstrakt do badania SURMOUNT-3	[36]
	Gibble 2025	Publikacja do badania SURMOUNT-3	[70]
SURMOUNT-1/3	Gourgari 2025	Analiza post hoc do programu badań SURMOUNT	[71]
	Rubino 2025	Publikacja do programu badań SURMOUNT	[72]
	Srinath 2025	Abstrakt do analizy post hoc programu badań SURMOUNT	[73]
	Tchang 2025	Analiza post hoc do programu badań SURMOUNT	[74]
SURMOUNT-OSA	Fietze 2025	Abstrakt to analizy post hoc badania SURMOUNT-OSA	[75]
	Grunstein 2025	Abstrakt to badania SURMOUNT-OSA	[76]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Kanu 2025	Abstrakt to analizy post hoc badania SURMOUNT-OSA	[77]
	Kanu 2025	Abstrakt to badania SURMOUNT-OSA	[78]
	Kanu 2025	Publikacja do badania SURMOUNT-OSA	[79]
	Liao 2025	Abstrakt to analizy post hoc badania SURMOUNT-OSA	[80]
	Malhotra 2025	Abstrakt to badania SURMOUNT-OSA	[81]
	Mehra 2025	Abstrakt to badania SURMOUNT-OSA	[82]
	Redline 2025	Abstrakt to analizy post hoc badania SURMOUNT-OSA	[83]
	Turnbull 2025	Abstrakt to analizy post hoc badania SURMOUNT-OSA	[84]
	Weaver 2025	Abstrakt to analizy post hoc badania SURMOUNT-OSA	[85]
	Weaver 2025	Abstrakt to badania SURMOUNT-OSA	[86]
Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej			
RWD	Wu 2025	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej	[87]
Opracowania wtórne			
Przeglądy systematyczne	Cerchi 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[88]
	Dutta 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[89]
	Ismail 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	[90]
	Kamarullah 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[91]
	Kasagga 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[92]
	Kamrul-Hasan 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[93]
	Liu 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[94]
	McGowan 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	[95]
	Pardeshi 2026	Przegląd systematyczny	[96]
	Safwan 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[97]
	Tian 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[98]
	Wang 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	[99]
	Velji-Ibrahim 2025	Przegląd systematyczny	[100]
	Xie 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	[101]
	Yin 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[102]



4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.1. Badania randomizowane

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 4 badania randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TZP w uzupełnieniu do SOC w populacji pacjentów z BMI ≥ 30 lub BMI ≥ 27 i obecnością ≥ 1 powikłania związanego z masą ciała innego niż cukrzyca (populacja zbliżona do wnioskowanej), w tym:

- 1 badanie RCT w populacji ogólnej stosującej standardowy programem modyfikacji stylu życia – porównujące TZP w dawkach 5, 10 i 15 mg z PLC,
- 1 badanie RCT w populacji ogólnej stosującej zintensyfikowany program modyfikacji stylu życia – porównujące TZP w maksymalnej tolerowanej dawce (TZP MTD) z PLC,
- 2 badania RCT w populacji z obturacyjnym bezdechem sennym stosującej standardowy program modyfikacji stylu życia – porównujące TZP w maksymalnej tolerowanej dawce (TZP MTD) z PLC.

Skróconą charakterystykę oraz ocenę wiarygodności odnalezionych badań przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 5). Szczegółowa charakterystyka badań i ocena wiarygodności znajdują się w Aneksie (A.2).

4.1.1. TZP+SOC vs PLC+SOC (populacja ogólna/ program standardowej modyfikacji stylu życia)

Badanie SURMOUNT-1 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TZP względem PLC stosowanych w uzupełnieniu do SOC u pacjentów z nadwagą lub chorobą otyłościową, u których przed badaniem nie odnotowano redukcji masy ciała >5 kg. W badaniu zastosowano randomizację w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na kraj, płeć oraz obecność lub brak stanu przedcukrzycowego. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IWRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe (jednakowe wstrzykiwacze jednodawkowe zawierające odpowiednią dawkę TZP lub placebo). W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów, personelu medycznego, monitorów klinicznych oraz badaczy. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

Populację badania stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI ≥ 27 kg/m² oraz co najmniej jednym powikłaniem choroby otyłościowej innym niż cukrzyca tj. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny lub choroba sercowo-naczyniowa. Ponadto kryteria włączenia spełniali pacjenci, u których w wywiadzie odnotowano ≥ 1 nieudaną próbę stosowania diety w celu utraty masy ciała. Kryteria wykluczenia obejmowały głównie cukrzycę, zmianę masy ciała >5 kg w ciągu 3 mies. przed badaniem, wcześniejsze lub zaplanowane leczenie chirurgiczne otyłości oraz stosowanie leków wspomagających utratę masy ciała w ciągu 3 mies. przed randomizacją. Kryteria włączenia do badania były wprawdzie nieco szersze niż definicja populacji docelowej, natomiast większość pacjentów zakwalifikowanych do badania spełniała kryterium dotyczące masy ciała (BMI ≥ 35 kg/m²), u większości obecne było co najmniej 1 powikłanie związane z chorobą otyłościową, w tym u ok. 40% stan przedcukrzycowy, co świadczy o dużej zbieżności populacji uczestniczącej w badaniu z populacją wnioskowaną. Ponadto, dostępne są wyniki analiz w podgrupach odpowiadających definicji populacji docelowej, w szczególności wyniki w zależności od kategorii BMI (m.in. BMI ≥ 35 i <40 kg/m², BMI ≥ 40 kg/m²) oraz od obecności stanu przedcukrzycowego. Szczegółowe definicje analizowanych subpopulacji zawarto w wynikach niniejszej analizy (Rozdz. 4.2).

W badaniu uczestniczyło 2 539 osób, w większości osoby rasy białej (71%) i płci żeńskiej (68%). Średni wiek w badaniu wynosił 44,9 lat. Pacjenci z chorobą otyłościową (BMI >30 kg/m²) stanowili 94,5% populacji badanej, natomiast stopień 2. i 3. choroby (BMI ≥ 35 kg/m²) dotyczył 60% pacjentów. Średnia wartość parametru BMI wynosiła ok 38 kg/m², podczas gdy średni czas trwania choroby otyłościowej wynosił 14,4 lat. Około dwie trzecie pacjentów miało ≥ 1 powikłanie związane z masą ciała, w tym u 41% osób rozpoznano stan przedcukrzycowy (PDB, *pre-diabetes*). Podgrupa pacjentów z PDB analogicznie do całej populacji badanej w większości obejmowała osoby rasy białej (73%), płci żeńskiej (64%), w średnim wieku (średnia 48,2 lata) oraz z 2. stopniem otyłości rozumianej jako BMI ≥ 35 kg/m² (65%).

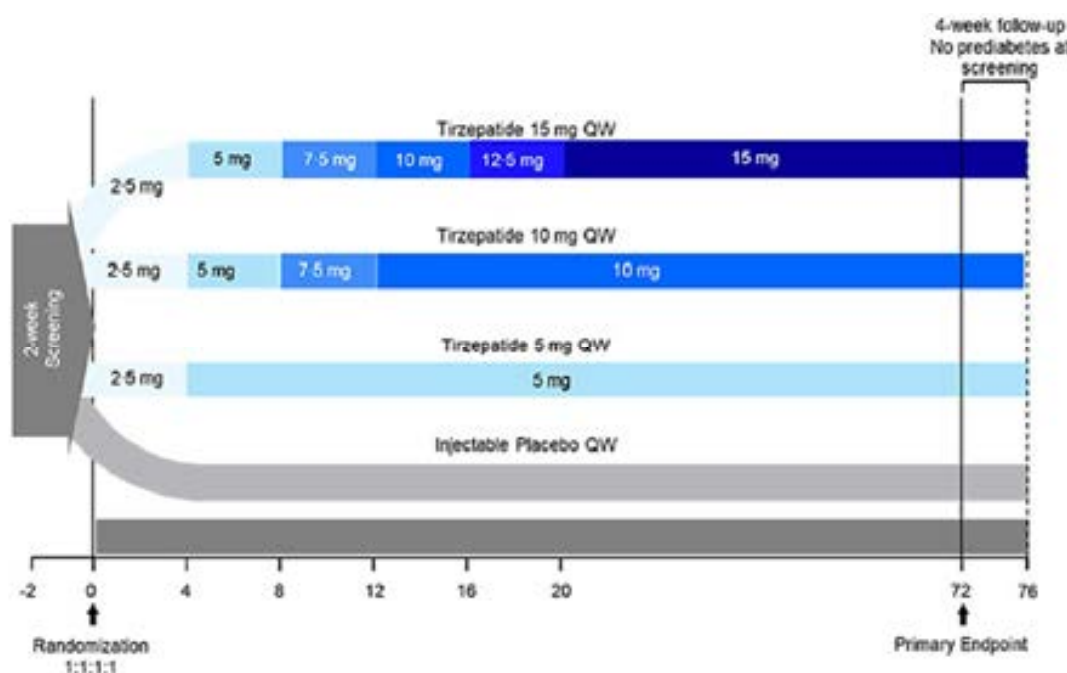
Badanie składało się z trzech okresów: 2-tygodniowego przesiewowego, randomizowanego i obserwacyjnego. W ramach okresu randomizowanego pacjenci zostali losowo przydzieleni do interwencji obejmującej TZP w dawkach 5, 10 lub 15 mg podawany we wstrzyknięciach podskórnych (s.c., *subcutaneous injection*) raz w tygodniu (QW, *once weekly*), z kolei osoby przydzielone do grupy kontrolnej przyjmowały PLC (odpowiadające TZP) s.c. QW. We wszystkich grupach terapia stanowiła uzupełnienie postępowania standardowego (SOC), obejmującego dietę o obniżonej kaloryczności (zdrowe, zbilansowane posiłki, z deficytem 500 kalorii dziennie) i zwiększoną aktywność fizyczną (≥ 150 min. tygodniowo). W grupach TZP terapię rozpoczynano od dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg QW, którą zwiększano co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej. Leczenie kontynuowano przez 72 tyg., w tym 20 tyg. okresu eskalacji dawki oraz min. 52 tygodnie okresu stabilnej dawki. Pacjenci, u których przed randomizacją stwierdzono stan przedcukrzycowy kontynuowali leczenie przez kolejne 2 lata (tj. do 176 tyg.), następnie zostali objęci 17-tygodniowym okresem obserwacji, w którym nie stosowano żadnej terapii (Rysunek 4). Pozostali chorzy, po ukończeniu 72-tygodniowego okresu leczenia zostali włączeni do 4-tygodniowego okresu obserwacji (Rysunek 3).

W badaniu SURMOUNT-1 analizowano jednocześnie dwa pierwszorzędowe punkty końcowe, tj. procentową zmianę masy ciała po 72 tyg. względem wartości wyjściowej oraz odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję masy ciała o $\geq 5\%$ po 72 tyg. względem wartości wyjściowej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$ w 72 tyg. Ponadto, w badaniu oceniano zmianę parametrów antropometrycznych (BMI, obwód talii, całkowita masa tłuszczowa), kardiometabolicznych (ciśnienie krwi, lipidy, glukoza na czczo, hemoglobina glikowana (HbA1c) i insulina na czczo), jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego (SF-36) oraz profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania wyższości (*superiority*) TZP nad PLC. W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego celem podstawowym było wykazanie *superiority* dla TZP 10 mg i/lub TZP 15 mg względem PLC, natomiast celem drugorzędnym było wykazanie *superiority* dla TZP 5 mg względem PLC. Sponsorem badania była firma Eli Lilly.

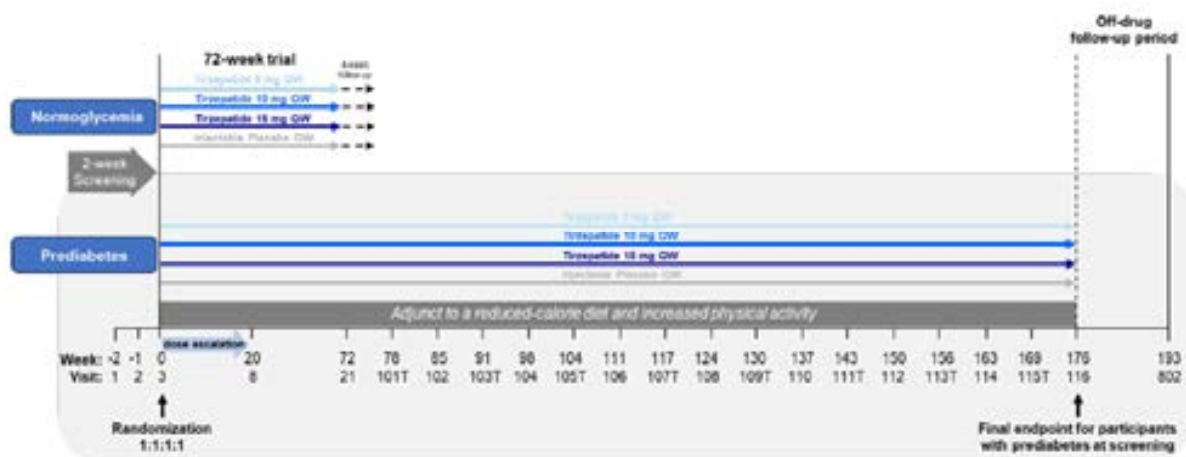
Analiza statystyczna w badaniu obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT), dodatkowo w badaniu zastosowano dwa estymandy dla oceny skuteczności z różnych perspektyw tj.:

- estymand zgodności leczenia (TRE) – oceniający średni efekt terapeutyczny w całej populacji badanej, niezależnie od przestrzegania schematu leczenia – analiza FAS. Wyniki raportowano z wykorzystaniem danych z ostatniej dokonanej obserwacji (LOCF, *last observation carried forward*). Dane ciągle analizowano za pomocą analizy modelu kowariancji lub regresji logistycznej.
- estymand skuteczności (EE) – oceniający efekt terapeutyczny u pacjentów, którzy przestrzegali schematu leczenia przez cały okres badania (z wyłączeniem danych po zaprzestaniu przyjmowania badanej interwencji (ostatnia dawka + 7 dni) – analiza EAS. Dane ciągle raportowano przy użyciu MMRM.

Rysunek 3.
Schemat badania SURMOUNT-1



Rysunek 4.
Schemat badania SURMOUNT-1 oceniającego podgrupę pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, przeprowadzonym w długim okresie obserwacji.



4.1.2. TZP MTD+SOC vs PLC+SOC (populacja ogólna/ program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia)

Badanie SURMOUNT-3 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TZP w maksymalnie tolerowanych dawkach (TZP MTD) względem PLC dodanych do SOC u pacjentów z nadwagą lub chorobą otyłościową, u których w trakcie 12-tygodniowej fazy wstępnej przed randomizacją uzyskano redukcję masy ciała o $\geq 5\%$ za pomocą modyfikacji stylu życia. W badaniu

zastosowano randomizację w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na kraj, płeć oraz poziom redukcji masy ciała na koniec fazy wprowadzającej ($<10\%$ vs $\geq 10\%$). Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu IWRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe (identyczne wstrzykiwacze jednodawkowe zawierające odpowiednią dawkę TZP lub placebo). W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów, personelu medycznego, badaczy oraz sponsora. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

Populację badania stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z BMI ≥ 30 kg/m² lub z BMI ≥ 27 kg/m² oraz co najmniej jednym schorzeniem związanym z masą ciała innym niż cukrzyca tj. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, czy też choroba sercowo-naczyniowa. Ponadto, kryteria włączenia spełniali pacjenci, u których w wywiadzie odnotowano ≥ 1 nieudaną próbę stosowania diety w celu utraty masy ciała. Kryteria wykluczenia obejmowały głównie cukrzycę typu 1 lub typu 2, zmianę masy ciała >5 kg w ciągu 3 mies. przed badaniem przesiewowym, wcześniejsze lub zaplanowane leczenie chirurgiczne otyłości oraz stosowanie leków wspomagających utratę masy ciała w ciągu 3 mies. przed randomizacją. Kryteria włączenia do badania były wprowadzone nieco szersze niż definicja populacji docelowej, natomiast około 50% pacjentów zakwalifikowanych do badania spełniała kryterium dotyczące masy ciała (BMI ≥ 35 kg/m²), a u większości obecne było co najmniej 1 powikłanie związane z chorobą otyłościową, co świadczy o dużej zbieżności populacji uczestniczącej w badaniu z populacją wnioskowaną.

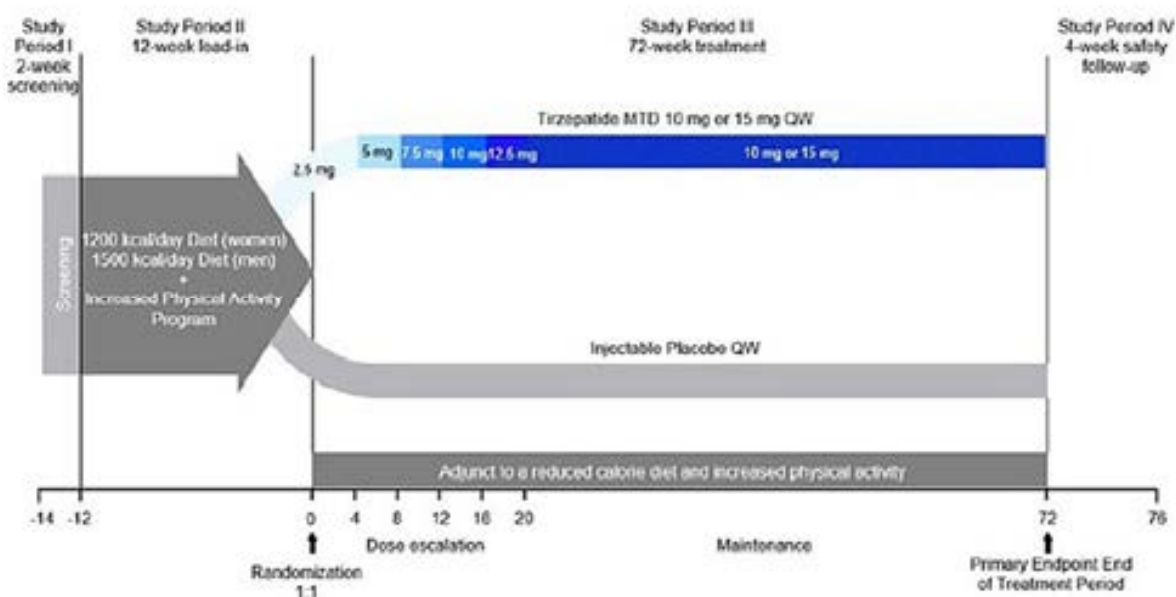
Kryteria włączenia do fazy randomizowanej spełniło 579 osób, w większości osoby rasy białej (86%) i płci żeńskiej (63%). Pacjenci z chorobą otyłościową (BMI >30 kg/m²) stanowili 85% populacji badanej, natomiast stopień 2. i 3. choroby (BMI ≥ 35 kg/m²) odnotowano u blisko 50% osób. Średnia wartość parametru BMI wynosiła ok 36 kg/m², podczas gdy średni czas trwania choroby otyłościowej wynosił 15,1 lat. Około dwie trzecie pacjentów miało ≥ 1 powikłanie związane z masą ciała, w tym u 34% osób rozpoznano nadciśnienie.

Badanie składało się z czterech etapów: przesiewowego, wprowadzającego (*lead-in*), randomizowanego i obserwacyjnego. W ramach 12-tygodniowego okresu wprowadzającego pacjenci otrzymywali intensywną modyfikację stylu życia (dieta 1200-1500 kCal/dzień i wzmożona aktywność fizyczna). Do fazy randomizowanej kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy w poprzednim etapie uzyskali redukcję masy ciała o $\geq 5\%$. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy badanej przyjmowali TZP MTD (10 mg lub 15 mg s.c. QW), z kolei osoby przydzielone do grupy kontrolnej przyjmowały PLC (odpowiadające TZP MTD) s.c. QW. We wszystkich grupach terapia stanowiła uzupełnienie SOC tj. diety o obniżonej kaloryczności (zdrowe, zbilansowane posiłki, z deficytem 500 kalorii dziennie) i zwiększonej aktywności fizycznej (≥ 150 min. tygodniowo). W obu grupach rozpoczynano terapię od dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg QW, którą zwiększano co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej. Leczenie kontynuowano przez 72 tyg., w tym 20 tyg. okresu eskalacji dawki oraz 52 tyg. okresu dawki podtrzymującej. Następnie pacjenci zostali włączeni do 4-tygodniowego okresu obserwacji (Rysunek 5).

W badaniu SURMOUNT-3 analizowano jednocześnie dwa pierwszorzędowe punkty końcowe, tj. procentową zmianę masy ciała po 72 tyg. względem wartości wyjściowej oraz odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję masy ciała o $\geq 5\%$ po 72 tyg. względem wartości wyjściowej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$ w 72 tyg., odsetek pacjentów, którzy utrzymali $\geq 80\%$ redukcji masy ciała uzyskanej w 12-tyg. okresie wprowadzającym oraz zmianę obwodu talii. Ponadto, w badaniu oceniano zmianę parametrów antropometrycznych (BMI, całkowita masa ciała), kardiometabolicznych (ciśnienie krwi, lipidy, glukoza na czczo, HbA1c i insulina na czczo), jakość życia w domenie funkcjonowania fizycznego (SF-36, IWQL-Lite-CT) oraz profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania wyższości (*superiority*) TZP MTD nad PLC. Sponsorem badania była firma Eli Lilly.

Analiza statystyczna została przeprowadzona analogicznie do badania SURMOUNT-1 opisanego powyżej (Rozdz.4.1.1).

Rysunek 5.
Schemat badania SURMOUNT-3



4.1.3. TZP MTD+SOC vs PLC+SOC (populacja z obturacyjnym bezdechem sennym/ program standardowej modyfikacji stylu życia)

Program badawczy SURMOUNT-OSA obejmuje dwa wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepięone badania kliniczne III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TZP stosowanego w maksymalnie tolerowanych dawkach (MTD TZP) względem PLC dodanych do SOC w dwóch odmiennych populacjach pacjentów z nadwagą i chorobą otyłościową. W pierwszym badaniu

SURMOUNT-OSA-1 oceniano populację pacjentów, którzy nie mogli lub nie chcieli stosować wentylacji mechanicznej z zastosowaniem dodatniego ciśnienia (PAP, *positive airway pressur*), natomiast w drugim badaniu **SURMOUNT-OSA-2** pacjentów, którzy przez ≥ 3 kolejne mies. w trakcie okresu przesiewowego stosowali PAP i planowali kontynuować PAP w trakcie badania. W dalszej części analizy stosowano skróconą nazwę badań tj. PAP(-) i PAP(+). W obu badaniach zastosowano randomizację w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na kraj, region geograficzny, płeć oraz kategorię zaawansowania AHI. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu interaktywnej odpowiedzi internetowej (IWRS, *interactive web-response*), a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe (identyczne wstrzykiwacze jednodawkowe zawierające odpowiednią dawkę TZP lub placebo). W badaniach zastosowano zaślepienie pacjentów, badaczy oraz sponsora. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

W obu badaniach populację stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI ≥ 27 w Japonii) i umiarkowanym do ciężkiego obturacyjnym bezdechem sennym (diagnoza zgodnie z lokalnymi wytycznymi), wartością AHI ≥ 15 w polisomnografii w badaniu przesiewowym, u których w wywiadzie odnotowano ≥ 1 nieudaną próbę stosowania diety w celu utraty masy ciała. Kryteria wykluczenia obejmowały głównie cukrzycę, zmianę masy ciała >5 kg w ciągu 3 mies. przed badaniem przesiewowym, zaplanowane leczenie chirurgiczne bezdechu sennego lub otyłości, rozpoznanie centralnego lub mieszanego bezdechu sennego oraz poważne nieprawidłowości twarzoczaszki.

W badaniach oceniano łącznie 469 osób, w tym 234 w PAP(-) oraz 235 osób w badaniu PAP(+). Pacjenci w badaniu PAP(-) mieli średnio 47,9 lat, w większości byli rasy białej (66%) i płci męskiej (67%), ze średnią wartością AHI wynoszącą 51,5 zdarzeń/godz. Natomiast w badaniu PAP(+) średni wiek pacjentów wynosił 51,7 lat, mężczyźni (72%) i osoby rasy białej (73%) również stanowili większość populacji badanej, a średnia wartość AHI wynosiła 49,5 zdarzeń/godz. Otyłość definiowaną jako wskaźnik BMI ≥ 35 kg/m² odnotowano u 67% i 72% pacjentów, odpowiednio w PAP(-) i PAP(+). Średnia wartość wskaźnika BMI w obu grupach wyniosła ok 39 kg/m².

Badania składały się z trzech okresów: 4-tyg. przesiewowego, randomizowanego i obserwacyjnego. W trakcie okresu randomizowanego pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy badanej otrzymującej TZP MTD (10 mg lub 15 mg s.c. QW) lub do grupy kontrolnej przyjmującej PLC (odpowiadające TZP MTD) s.c. QW. We wszystkich grupach terapia stanowiła uzupełnienie SOC tj. diety o obniżonej kaloryczności (zdrowe, zbilansowane posiłki, z deficytem 500 kalorii dziennie) i zwiększonej aktywności fizycznej (≥ 150 min. tygodniowo). W obu grupach rozpoczynano od dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg QW, którą zwiększano co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej. Leczenie kontynuowano przez 52 tyg., w tym 20 tyg. okresu eskalacji dawki oraz 32 tyg. okresu stabilnej dawki podtrzymującej. Następnie pacjenci zostali włączeni do 4-tygodniowego okresu obserwacji (Rysunek 6).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach była zmiana średniej częstości bezdechów i splotów oddechów w ciągu godziny snu (wskaźnik AHI) względem wartości wyjściowej.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały procentową zmianę AHI, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe wartości AHI (<5, 5-14), odsetek pacjentów z ESS ≤ 10 , zmiana obciążenia niedotlenieniem. Ponadto, w badaniu oceniano zmianę parametrów takich jak masa ciała, stężenie hsCRP, ciśnienie krwi, jakość snu rozumianą jako zmianę w zaburzeniach snu ocenianą kwestionariuszem PROMIS oraz profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania wyższości (*superiority*) TZP MTD nad PLC. Sponsorem badania była firma Eli Lilly.

Analiza statystyczna została przeprowadzona analogicznie do badania SURMOUNT-1 opisanego powyżej (Rozdz.4.1.1).

Rysunek 6.
Schemat badania SURMOUNT-OSA

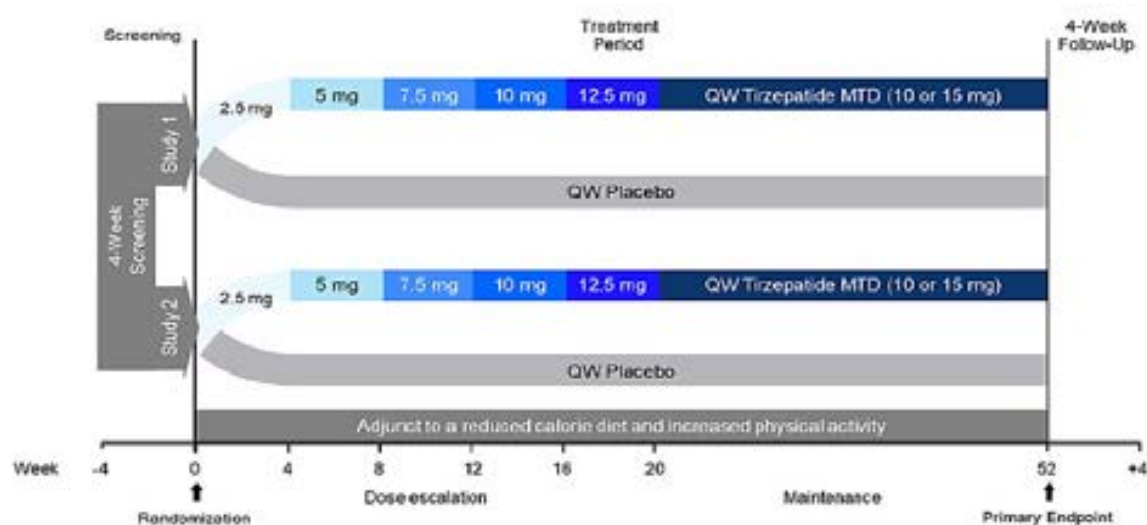


Tabela 4.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2)

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
SURMOUNT-1	N	N	N	N	N	N
SURMOUNT-3	N	N	N	N	N	N
SURMOUNT-OSA						
PAP(-)	N	N	N	N	N	N
PAP(+)	N	N	N	N	N	N

W – wysokie, N – niskie, PZ – pewnie zastrzeżenia, brak możliwości oceny
 Domena 1 – Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji;
 Domena 2 – Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;
 Domena 3 – Kompletność danych;
 Domena 4 – Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego;
 Domena 5 – Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku

Tabela 5.
Skrócona charakterystyka badań dla TZP

Badanie	Metodyka	Schemat badania	OI [tyg.]	Liczebność badanej próby	Średni wiek [lata]	Średnie BMI [kg/m ²]	% kobiet	% BMI≥35	% z ≥1 powikłaniem związanym z masą ciała	Ocena AOTMiT
TZP+SOC vs PLC+SOC (populacja ogólna/ program standardowej modyfikacji stylu życia)										
SURMOUNT-1	RCT, DB, FIII	TZP 5 mg vs TZP 10 mg vs TZP 15 mg vs PLC	72	630 vs 636 vs 630 vs 643	45,6 vs 44,7 vs 44,9 vs 44,4	37,4 vs 38,2 vs 38,1 vs 38,2	68 vs 67 vs 68 vs 68	56 vs 61 vs 62 vs 61	65 vs 64 vs 60 vs 62	IIA
TZP MTD+SOC vs PLC+SOC (populacja ogólna/ program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia)										
SURMOUNT-3	RCT, DB, FIII	TZP MTD (10/15 mg) vs PLC	72	287 vs 292	45,4 vs 45,7	36,1 vs 35,7	63 vs 63	52 vs 46	67 vs 66	IIA
TZP MTD+SOC vs PLC+SOC (populacja z obturacyjnym bezdechem sennym/ program standardowej modyfikacji stylu życia)										
SURMOUNT-OSA- 1 (PAP(-))	RCT, DB, FIII	TZP MTD (10/15 mg) vs PLC	52	114 vs 120	47,3 vs 48,4	39,7 vs 38,6	32 vs 34	71 vs 63	100	IIA
SURMOUNT-OSA- 2 (PAP(+))	RCT DB, FIII	TZP MTD (10/15 mg) vs PLC	52	120 vs 115	50,8 vs 52,7	38,6 vs 38,7	28 vs 28	72 vs 71	100	IIA

MTD – maksymalna tolerowana dawka (maximum tolerated dose) 10/15 mg; OI – okres interwencji; OSA – obturacyjny bezdech senny (obstructive sleep apnea).

4.2. Efektywność rzeczywista

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano jedno retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Wu 2025, typ i podtyp badania IIID wg AOTMiT), którego celem była ocena wpływu leczenia TZP w porównaniu do SOC na wyniki kliniczne w populacji pacjentów z OSA oraz BMI ≥ 30 kg/m² (populacja zbliżona do wnioskowanej). Badanie Wu 2025 przeprowadzono z wykorzystaniem danych pacjentów pochodzących z platformy *TriNetX Global Collaborative Network* obejmujących okres od 1.01.2022 r. do 30.11.2024 r. Wiarygodność badania oceniono na 8/9 pkt. w skali NOS.

Populację badania stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z udokumentowanym OSA oraz chorobą otyłościową (BMI ≥ 30 kg/m²), u których odnotowano co najmniej dwie wizyty w podmiocie leczniczym. Na podstawie analizy elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentów podzielono na dwie kohorty zgodnie ze stosowaną w praktyce klinicznej interwencją. Do grupy TZP kwalifikowano chorych, którym przepisano TZP w ciągu 3 miesięcy od rozpoznania OSA i otyłości, natomiast do grupy kontrolnej włączano pacjentów, u których stosowano wyłącznie interwencje zmiany stylu życia (dietetyczne, zwiększenie aktywności fizycznej lub interwencje behawioralne), bez zastosowania TZP. Datę rozpoczęcia obserwacji (*index date*) definiowano jako dzień przepisania TZP w grupie TZP oraz dzień rozpoczęcia interwencji dotyczącej stylu życia w grupie kontrolnej. Kryteria wykluczenia z badania obejmowały wcześniejsze stosowanie TZP, a w grupie kontrolnej także wcześniejsze wdrożenie interwencji zmiany stylu życia przed okresem kwalifikacji. Dodatkowo wykluczono pacjentów, u których analizowane punkty końcowe wystąpiły w okresie 3 miesięcy przed datą rozpoczęcia obserwacji lub u których w tym samym okresie odnotowano BMI < 30 kg/m².

W analizie uwzględniono dane 43 000 pacjentów z okresu od 1.01.2022 r. do 30.11.2024 r. zidentyfikowane w globalnej platformie *TriNetX Global Collaborative Network*. Kohorty TZP i SOC dopasowano w stosunku 1:1 na podstawie prawdopodobieństwa przypisania do grupy (PSM, propensity score matching), przy uwzględnieniu szerokiego zakresu zmiennych z 12 miesięcy poprzedzających datę rozpoczęcia obserwacji, obejmujących m.in.: wiek, płeć, rasę, choroby współistniejące, leczenie farmakologiczne oraz stosowanie wentylacji mechanicznej z ciągłym dodatnim ciśnieniem. Po dopasowaniu uzyskano wysoką równowagę między grupami, z wartościami standaryzowanej różnicy średnich (SMD) $< 0,1$ dla wszystkich kowariantów, co potwierdza dobrą porównywalność wyjściowych charakterystyk kohort. Po procesie dopasowania do dalszej analizy włączono 42 300 pacjentów (po 21 150 w grupie TZP i w grupie kontrolnej). Większość populacji stanowili pacjenci rasy białej (68-69%), natomiast płeć żeńska stanowiła 50-51% populacji. W badaniu nie podano szczegółowych informacji odnośnie średniej wartości parametru BMI, czasu trwania choroby otyłościowej oraz liczby powikłań związanych z masą ciała.

W grupie badanej uwzględniono pacjentów, u których wdrożono leczenie TZP, niemniej autorzy badania nie podali szczegółowych informacji dotyczących stosowanych dawek ani schematu eskalacji leczenia. Brak jest informacji, czy farmakoterapia TZP była uzupełnieniem modyfikacji stylu życia.

Należy jednak zaznaczyć, że TZP podawano w ramach standardowej praktyki klinicznej, tj. pacjenci przyjmowali dawki przepisane im przez lekarzy, dlatego założono, że dawkowanie TZP było zgodne ze standardem postępowania. Grupę kontrolną stanowiła standardowa opieka nefarmakologiczna, obejmująca różne formy interwencji związanych ze stylem życia. Pacjenci w tej kohorcie uczestniczyli w poradnictwie dietetycznym (w tym medycznej terapii żywieniowej, edukacji żywieniowej) lub interwencjach ukierunkowanych na zwiększenie aktywności fizycznej. Sposób identyfikacji zastosowanych interwencji w badaniu opierał się na kodach ICD-10 oraz kodach przypisanych do poszczególnych procedur medycznych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast drugorzędowym poważne zdarzenia sercowo-naczyniowa (MACE, *major adverse cardiovascular event*), nerkowe (MAKE, *major adverse kidney event*) oraz analiza przeżycia za pomocą krzywej Kaplana–Meiera. Okres obserwacji obejmował maksymalnie 12 miesięcy od daty przepisania TZP lub rozpoczęcia interwencji dotyczącej modyfikacji stylu życia. Należy podkreślić, że badanie miało charakter niezależny, co dodatkowo ogranicza ryzyko stronniczości i zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników.

Szczegółową charakterystykę badania oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (A.2.2, A.2.3.3).

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. TZP+SOC vs PLC+SOC (populacja ogólna / program standardowej modyfikacji stylu życia)

W badaniu SURMOUNT-1 oceniano skuteczność TZP w dawkach 5, 10 oraz 15 mg względem PLC w terapii dodanej do SOC u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI ≥ 27 kg/m² oraz obecnością ≥ 1 powikłania związanego z masą ciała. Poniżej zaprezentowano wyniki porównania w populacji ogólnej, a także w podgrupach najbardziej zbliżonych do populacji docelowej (BMI ≥ 35 kg/m², obecność powikłań np. stan przedcukrzycowy (PDB, *prediabetes*), OSA).

5.1.1. Parametry antropometryczne

5.1.1.1. ZMIANA WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWYCH

Stosowanie TZP w porównaniu do PLC w populacji ogólnej badania SURMOUNT-1 wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała, obwodu talii oraz BMI w 72 tyg. leczenia względem parametrów wyjściowych ($p < 0,001$). Efekt ten wykazano dla każdej ocenianej dawki TZP zarówno w analizie TRE, jak i EE (Tabela 6). Dodatkowo w badaniu wykazano pozytywny wpływ terapii TZP na zmianę składu masy ciała, szczegółowe wyniki zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.3.1).

Ponadto, wykazano przewagę TZP nad PLC w odniesieniu do wszystkich analizowanych podgrup, w tym obejmujących populacje odpowiadające populacji docelowej tj.:

- ze stanem przedcukrzycowym,
- z BMI ≥ 35 i < 40 kg/m² lub BMI ≥ 40 kg/m²
- z obturacyjnym bezdechem sennym oraz
- z 1 lub ≥ 2 powikłaniami związanymi z chorobą otyłościową (Tabela 7).

Dane dla pozostałych podgrup pacjentów zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.3.2).

Tabela 6.

Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1 [22, 42]

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE ^b								
Zmiana masy ciała (%)	72	5	630	-15,0 [-15,9; -14,2]	643	-3,1 [-4,3; -1,9]	-11,9 [-13,4; -10,4]	<0,001
		10	636	-19,5 [-20,4; -18,5]			-16,4 [-17,9; -14,8]	<0,001
		15	630	-20,9 [-21,8; -19,9]			-17,8 [-19,3; -16,3]	<0,001
Zmiana masy ciała (kg)	20	10/15	1266	-12,8 [-13,1; -12,5]	643	-2,7 [-3,2; -2,2]	-10,1 [-10,7; -9,6]d	<0,001
Zmiana obwodu talii (cm)	72	5	630	-14,0 [-14,9; -13,1]	643	-4,0 [-5,1; -2,8]	-10,1 [-1,6; -8,6]	<0,001
		10	636	-17,7 [-18,7; -16,8]			-13,8 [-15,2; -12,3]	<0,001
		15	630	-18,5 [-19,3; -17,6]			-14,5 [-15,9; -13,0]	<0,001
Estymand EE ^c								
Zmiana masy ciała (%)	72	5	630	-16,0 [-16,8; -15,2]	643	-2,4 [-3,2; -1,6]	-13,5 [-14,6; -12,5]	<0,001
		10	636	-21,4 [-22,2; -20,6]			-18,9 [-20,0; -17,8]	<0,001
		15	630	-22,5 [-23,3; -21,7]			-20,1 [-21,2; -19,0]	<0,001
Zmiana masy ciała (kg)	20	10/15	1266	-13,2 [bd]	643	-2,5 [bd]	-10,7 [-11,2; -10,1]	<0,001
Zmiana obwodu talii (cm)	72	5	630	-14,6 [bd]	643	-3,4 [bd]	-11,2 [-12,3; -10,0]	<0,001
		10	636	-19,4 [bd]			-16,0 [-17,2; -14,9]	<0,001
		15	630	-19,9 [bd]			-16,5 [-17,7; -15,4]	<0,001
Średnia zmiana BMI (kg/m ²)	72	5	630	-5,9 [bd]	643	-0,9 [bd]	-5,1 [-5,5; -4,6]	<0,001
		10	636	-8,1 [bd]			-7,2 [-7,7; -6,8]	<0,001
		15	630	-8,6 [bd]			-7,7 [-8,2; -7,3]	<0,001

TRE – estymand "schemat leczenia" (treatment-regimen estimand); EE – estymand "skuteczność" (efficacy estimand); LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

a) Raportowane przez autorów badania

b) ANCOVA z imputacją hybrydową dla wartości utraconych

c) analiza MMRM

d) średnia szacowana różnica

Tabela 7.

Zmiana poszczególnych parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1 – analiza w podgrupach [6, 8, 13, 24, 25, 29]

Punkt końcowy	Podgrupa	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
			Dawka (mg)	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE									
Zmiana masy ciała (%)	Wiek (lata)	<65	5	519	bd	478	bd	-12,1 [-13,6; -10,6]	0,365 ^d
			10	540	bd			-16,6 [-18,1; -15,0]	
			15	537	bd			-17,9 [-19,4; -16,3]	
		≥65	5	47	bd	26	bd	-9,3 [-13,8; -4,9]	
			10	29	bd			-13,2 [-18,1; -8,3]	
			15	34	bd			-15,5 [-20,3; -10,8]	
	Płeć	K	5	384	bd	334	bd	-12,9 [-14,7; -11,1]	0,010 ^e
			10	389	bd			-17,6 [-19,5; -15,7]	
			15	385	bd			-18,9 [-20,8; -17,1]	
		M	5	182	bd	170	bd	-9,9 [-11,9; -7,9]	
			10	180	bd			-13,6 [-15,7; -11,6]	

Punkt końcowy	Podgrupa	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
			Dawka (mg)	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
	PDB	Tak	15	186	bd			-15,1 [-17,1; -13,0]	0,503 ^a
			5	225	bd			-11,1 [-13,1; -9,0]	
			10	233	bd	210	bd	-15,8 [-18,0; -13,7]	
		15	232	bd			-17,6 [-19,6; -15,5]		
		Nie	5	341	bd			-12,5 [-14,3; -10,7]	
			10	336	bd	294	bd	-16,7 [-18,6; -14,9]	
	15		339	bd			-17,9 [-19,7; -16,1]		
	Kategoria BMI (kg/m ²)	<30	5	37	bd	19	bd	-11,2 [-16,4; -6,0]	0,016 ^a
			10	36	bd			-12,4 [-17,7; -7,1]	
			15	36	bd			-11,5 [-17,0; -6,0]	
		≥30 i <35	5	219	bd	184	bd	-11,9 [-14,1; -9,7]	
			10	186	bd			-15,8 [-18,3; -13,4]	
			15	186	bd			-15,9 [-18,2; -13,6]	
		≥35 i < 40	5	162	bd			-12,2 [-14,7; -9,6]	
			10	165	bd	134	bd	-16,7 [-19,4; -14,1]	
			15	160	bd			-19,6 [-22,2; -17,0]	
		≥40	5	148	bd			-11,8 [-14,3; -9,2]	
			10	182	bd	167	bd	-17,6 [-19,9; -15,2]	
			15	189	bd			-19,0 [-21,4; -16,6]	
Estymand EE									
Zmiana masy ciała (%)	Kategoria BMI (kg/m ²) ^a	≥27 i <30	5	38	bd	24	bd	-13,6 [-18,0; -9,3] ^d	<0,001
			10	38	bd			-15,2 [-19,6; -10,8] ^d	<0,001
			15	40	bd			-15,2 [-19,6; -10,7] ^d	<0,001
		≥30 i <35	5	241	bd	227	bd	-13,9 [-15,7; -12,2] ^d	<0,001
			10	209	bd			-19,3 [-21,1; -17,5] ^d	<0,001
			15	199	bd			-18,6 [-20,4; -16,7] ^d	<0,001
		≥35 i < 40	5	174	bd	180	bd	-13,3 [-15,3; -11,2] ^d	<0,001
			10	187	bd			-20,0 [-22,0; -17,9] ^d	<0,001
			15	179	bd			-22,5 [-24,5; -20,4] ^d	<0,001
		≥40	5	177	bd	212	bd	-13,4 [-15,5; -11,3] ^d	<0,001
			10	202	bd			-18,2 [-20,2; -16,2] ^d	<0,001
			15	212	bd			-20,3 [-22,3; -18,3] ^d	<0,001
	OSA	5	41	bd	59	bd	-11,2 [bd] ^d	<0,001	
		10	51	bd			-18,2 [bd] ^d	<0,001	
		15	46	bd			-20,7 [bd] ^d	<0,001	
	Powikłania GI ^{no}	Brak	5	bd	-15,3 (0,5)	bd	-2,4 (0,4)	-12,9 [-14,2; -11,6] ^b	<0,001
			10	bd	-20,6 (0,5)			-18,2 [-19,5; -16,9] ^b	<0,001
			15	bd	-22,2 (0,5)			-19,8 [-21,1; -18,5] ^b	<0,001
		Obecne	5	bd	-17,2 (0,7)	bd	-2,9 (1,1)	-14,3 [-16,9; -11,7] ^b	<0,001
			10	bd	-22,2 (0,6)			-19,3 [-21,8; -16,8] ^b	<0,001
			15	bd	-22,8 (0,6)			-19,9 [-22,4; -17,4] ^b	<0,001
	Powikłania	0	72	5	bd	bd	bd	-13,5 [bd] ^f	0,373 ^e

Punkt końcowy	Podgrupa	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
			Dawka (mg)	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI] ^a	p ^b
Zmiana obwodu talii (cm)	związane z chorobą otyłościową		10		bd			-20,4 [bd] ^f	
			15		bd			-20,2 [bd] ^f	
			5		bd			-13,5 [bd] ^f	
		1	10	bd	bd	bd	bd	-18,4 [bd] ^f	
			15		bd			-18,9 [bd] ^f	
			5		bd			-13,6 [bd] ^f	
		≥2	10	bd	bd	bd	bd	-17,8 [bd] ^f	
			15		bd			-20,7 [bd] ^f	
			5	41	-10,6 [bd] ^f			bd	bd
Zmiana obwodu talii (cm)	OSA	72	10	51	-18,2 [bd] ^f	59	-3,5 [bd] ^f	bd	bd
			15	46	-18,9 [bd] ^f			bd	bd
			5						

– kolorem zaznaczono podgrupy zbliżone do populacji docelowej;

GI – związane z układem pokarmowym (gastrointestinal); K – kobiety; M – mężczyźni; OSA – obturacyjny bezdech senny (obstructive sleep apnea); PDB – stan przedcukrzycowy (prediabetes);

a) Raportowane przez autorów badania;

b) Obliczenia własne

c) p dla interakcji

d) szacowana średnia różnica [95%CI] (ETD, estimated treatment difference);

e) zdarzenia niepożądane obejmujące nudności, wymioty lub biegunkę;

f) prezentowana w badaniu różnica nie została szczegółowo zdefiniowana pod kątem typu wartości, przy czym dostępna jest informacja, iż do analizy zastosowano model MMRM, który najczęściej opiera się na LSM.

g) na podstawie opisu metodyki analizy wyniku w publikacji źródłowej przyjęto, iż zastosowano estymand EE.

5.1.1.2. ODSETEK PACJENTÓW UZYSKUJĄCYCH WARTOŚCI DOCELOWE

Wyniki badania SURMOUNT-1 wskazują, iż stosowanie TZP (niezależnie od dawki) w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania redukcji masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$, a także $\geq 25\%$. Różnice względem PLC dotyczyły wszystkich ocenianych dawek TZP ($p < 0,001$ zarówno dla oszacowań TRE jak i EE). Istotnie statystycznie różnice na korzyść TZP wykazano również w odniesieniu do zmiany obwodu talii ($p < 0,001$ dla oszacowania EE) oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano zmianę kategorii BMI, czyli redukcję nasilenia nadwagi lub otyłości o co najmniej 1 stopień (OR = 11,71 [9,45; 14,51]) (Tabela 8).

W podgrupach pacjentów odpowiadających definicji populacji docelowej wykazano istotną statystycznie przewagę TZP względem PLC w zakresie:

- utraty masy ciała o $\geq 5\%$ (w populacji OSA, BMI ≥ 35 i < 40 kg/m², BMI ≥ 40),
- utraty masy ciała o $\geq 10\%$ i $\geq 20\%$ (w populacji z OSA),
- zmiany obwodu talii (w populacji z BMI ≥ 35 kg/m²),
- zmiany kategorii BMI w populacji z BMI ≥ 35 i < 40 kg/m² oraz BMI ≥ 40 , $p < 0,001$.

Dodatkowo szczegółowe dane dla zmiany poszczególnych kategorii BMI zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.3.3)

Tabela 8.
Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych w 72 tyg. w badaniu SURMOUNT-1 [22]

Punkt końcowy	Docelowa wartość parametru	Dawka (mg)	TZP		PLC		TZP vs PLC	
			n/N (%) ^a	% [95% CI] ^{a,b}	n/N (%)	% [95% CI] ^a	OR [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE								
Utrata masy ciała (%)	≥5%	5	536/630 (85)	85,1 [81,6; 88,6]	222/643 (35)	34,5 [29,8; 39,2]	2,46 [2,04; 2,98]	<0,001
		10	565/636 (89)	88,9 [85,9; 91,9]			2,57 [2,13; 3,11]	<0,001
		15	573/630 (91)	90,9 [88,0; 93,8]			2,63 [2,18; 3,19]	<0,001
	≥10%	5	432/630 (69)	68,5 [64,5; 72,5]	121/643 (19)	18,8 [14,9; 22,7]	3,64 [2,90; 4,58]	<0,001
		10	497/636 (78)	78,1 [74,4; 81,7]			4,15 [3,31; 5,21]	<0,001
		15	526/630 (84)	83,5 [80,0; 86,9]			4,44 [3,54; 5,56]	<0,001
	≥15%	5	302/630 (48)	48,0 [43,9; 52,1]	57/643 (9)	8,8 [5,9; 11,7]	5,41 [3,99; 7,33]	<0,001
		10	424/636 (67)	66,6 [62,6; 70,6]			7,52 [5,59; 10,13]	<0,001
		15	445/630 (71)	70,6 [66,7; 74,5]			7,97 [5,92; 10,72]	<0,001
	≥20%	5	189/630 (30)	30,0 [26,4; 33,6]	20/643 (3)	3,1 [1,1; 5,1]	9,65 [6,01; 15,49]	<0,001
		10	319/636 (50)	50,1 [46,0; 54,2]			16,13 [10,13; 25,67]	<0,001
		15	357/630 (57)	56,7 [52,6; 60,8]			18,22 [11,46; 28,96]	<0,001
	≥25%	5	96/630 (15)	15,3 [12,5; 18,1]	10/643 (2)	1,5 [0,1; 2,9]	9,80 [5,06; 18,97]	bd
		10	205/636 (32)	32,3 [28,5; 36,1]			20,73 [10,88; 39,47]	bd
		15	228/630 (36)	36,2 [32,3; 40,1]			23,27 [12,24; 44,25]	bd
Estymand EE								
Utrata masy ciała (%)	≥5%	5	563/630 (89)	89,4 [87; 92]	179/643 (28)	27,9 [24; 31]	3,21 [2,63; 3,92]	<0,001
		10	612/636 (96)	96,2 [95; 98]			3,46 [2,83; 4,22]	<0,001
		15	607/630 (96)	96,3 [95; 98]			3,46 [2,83; 4,23]	<0,001
	≥10%	5	462/630 (73)	73,4 [bd]	87/643 (14)	13,5 [bd]	5,42 [4,20; 6,99]	<0,001
		10	546/636 (86)	85,9 [bd]			6,34 [4,93; 8,16]	<0,001
		15	568/630 (90)	90,1 [bd]			6,66 [5,18; 8,56]	<0,001
	≥15%	5	316/630 (50)	50,2 [bd]	39/643 (6)	6,0 [bd]	8,27 [5,83; 11,74]	<0,001
		10	468/636 (74)	73,6 [bd]			12,13 [8,60; 17,12]	<0,001
		15	493/630 (78)	78,2 [bd]			12,90 [9,15; 18,20]	<0,001
	≥20%	5	199/630 (32)	31,6 [bd]	8/643 (1)	1,3 [bd]	25,39 [12,42; 51,91]	<0,001
		10	353/636 (56)	55,5 [bd]			44,74 [22,01; 90,93]	<0,001
		15	396/630 (63)	62,9 [bd]			60,52 [24,88; 102,60]	<0,001
	≥25%	5	104/630 (17)	16,5 [bd]	2/643 (<1)	0,3 [bd]	53,07 [13,04; 215,97]	bd
		10	223/636 (35)	35,0 [bd]			112,73 [27,90; 455,49]	bd
		15	250/630 (40)	39,7 [bd]			127,58 [31,59; 515,17]	bd
Zmiana obwodu talii (cm)	<88 cm (K) lub ≤102 cm (M) ^d	5	bd	bd	bd	bd	6,1 [4,1; 9,1]	<0,001
		10	bd	bd			15,5 [9,9; 24,3]	<0,001
		15	bd	bd			18,5 [11,6; 29,5]	<0,001
Brak informacji o zastosowanym estymandzie								
Zmiana kategorii BMI (%)	Poprawa	5/10/15	1457/1896 (77)	bd	142/643 (22)	bd	11,71 [9,45; 14,51]	bd
	Brak zmian	5/10/15	422/1896 (22)	bd	462/643 (72)	bd	0,11 [0,09; 0,14]	bd

Punkt końcowy	Docelowa wartość parametru	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	n/N (%) ^c	% [95% CI] ^{a,b}	n/N (%)	% [95% CI] ^a	OR [95% CI] ^c	p ^a
	Pogorszenie	5/10/15	5/1896 (<1)	bd	36/643 (6)	bd	0,04 [0,02; 0,11]	bd

K – kobiety; M – mężczyźni

a) Raportowane przez autorów badania

b) W przypadku TRE odsetek uczestników, którzy osiągnęli docelową redukcję, autorzy badania obliczali na podstawie imputowanych zestawów danych zgodnie z regułami Rubina (braki uzupełniano za pomocą MMRM lub wielokrotnej imputacji). Natomiast w przypadku EE odsetek obliczano, dzieląc liczbę uczestników, którzy osiągnęli docelową redukcję, przez liczbę uczestników z danymi wyjściowymi i co najmniej jednym pomiarem po pomiarach wyjściowych (brakujące dane uzupełniono za pomocą MMRM).

c) Obliczenia własne

d) analiza z dostosowaniem pici i kategorii BMI

Tabela 9.

Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych w 72 tyg. w badaniu SURMOUNT-1 – analiza w podgrupach [8, 13, 30, 103]

Punkt końcowy	Docelowa wartość parametru	Podgrupa	TZP		PLC	TZP vs PLC		
			Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] ^a	p ^a	
Brak informacji o zastosowanym estymandzie								
Utrata masy ciała (%)	≥5%	BMI (kg/m ²)	<30	5/10/15	bd (92-100)	bd (30)	bd	<0,001
			≥30 i <35	5/10/15	bd (90-98)	bd (28)	bd	<0,001
			≥35 i <40	5/10/15	bd (90-98)	bd (25)	bd	<0,001
			≥40	5/10/15	bd (87-97)	bd (30)	bd	<0,001
	≥10%	OSA	5/10/15	bd/138 (83-98)	15/59 (25)	bd	<0,001	
		OSA	5/10/15	bd/138 (46-93)	9/59 (15)	bd	<0,001	
	≥20%		5				0,006	
		OSA	10	bd/138 (27-62)	0/59 (0)	bd	<0,001	
			15				<0,001	
		Kobiety	5/10/15	bd	bd	2,38 [1,90; 2,98]	<0,001	
Brak nadciśnienia		5/10/15	bd	bd	1,35 [1,09; 1,68]	0,005		
Zmiana kategorii BMI (%)	Poprawa	BMI (kg/m ²)	≥27 i <30	5/10/15	71/112 (63)	2/24 (8)	19,05 [4,26; 85,18]	bd
			≥30 i <35	5/10/15	523/643 (81)	51/224 (23)	14,78 [10,21; 21,40]	bd
			≥35 i <40	5/10/15	469/548 (86)	48/182 (26)	16,57 [11,03; 24,89]	bd
			≥40	5/10/15	394/594 (66)	41/213 (19)	8,26 [5,65; 12,09]	bd
	Brak zmian	BMI (kg/m ²)	≥27 i <30	5/10/15	39/112 (35)	19/24 (79)	0,14 [0,05; 0,41]	bd
			≥30 i <35	5/10/15	109/643 (17)	152/224 (68)	0,10 [0,07; 0,14]	bd
			≥35 i <40	5/10/15	77/548 (14)	120/182 (66)	0,08 [0,06; 0,12]	bd
			≥40	5/10/15	197/594 (33)	171/213 (80)	0,12 [0,08; 0,18]	bd
	Pogorszenie	BMI (kg/m ²)	≥27 i <30	5/10/15	1/112 (1)	3/24 (13)	0,06 [0,01; 0,64]	bd
			≥30 i <35	5/10/15	4/643 (1)	20/224 (9)	0,06 [0,02; 0,19]	bd
≥35 i <40			5/10/15	0/548 (0)	13/182 (7)	0,01 [0,001; 0,19]	bd	
Estymand EE								
Zmiana obwodu talii (cm)	<88 cm	Kobiety ^b	5	138/426 (32)			18,4 [10,5; 32,3]	<0,001
			10	202/427 (47)	19/436 (4)		52,8 [29,6; 94,0]	<0,001
			15	198/425 (47)			47,2 [26,6; 83,8]	<0,001
	≤102 cm	Mężczyźni ^b	5	81/204 (40)			10,2 [5,2; 20,1]	<0,001
			10	94/209 (45)	19/207 (9)		24,9 [12,1; 51,3]	<0,001
			15	98/205 (48)			30,9 [14,9; 64,1]	<0,001

Punkt końcowy	Docelowa wartość parametru	Podgrupa	TZP		PLC	TZP vs PLC	
			Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] ^a	p ^a
	<88 cm (K) lub ≤102 cm (M) ^c	<30	5	32/38 (84)	9/24 (36)	2,25 [0,91; 5,52] ^b	<0,05
			10	29/38 (76)		2,04 [0,82; 5,03] ^b	<0,05
			15	35/40 (88)		2,33 [0,96; 5,68] ^b	<0,05
		≥30 i <35	5	202/241 (84)	120/227 (53)	1,59 [1,19; 2,12] ^b	<0,001
			10	205/209 (98)		1,86 [1,38; 2,49] ^b	<0,001
			15	175/199 (88)		1,66 [1,23; 2,25] ^b	<0,001
		≥35	5	232/351 (66)	118/392 (30)	2,20 [1,69; 2,86] ^b	<0,001
			10	300/389 (77)		2,56 [1,99; 3,31] ^b	<0,001
			15	325/391 (83)		2,76 [2,14; 3,56] ^b	<0,001

– kolorem zaznaczono podgrupy zbliżone do populacji docelowej

K – kobiety; M – mężczyźni

a) Raportowane przez autorów badania

b) na podstawie opisu metodyki analizy wyników w publikacji źródłowej przyjęto, iż zastosowano estymand EE.

c) analiza z dostosowaniem płci i kategorii BMI

5.1.2. Parametry kardiometaboliczne

5.1.2.1. ZMIANA WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWYCH

W badaniu SURMOUNT-1 w grupach stosujących TZP w dawkach 5, 10 i 15 mg w porównaniu z PLC odnotowano istotną statystycznie poprawę parametrów kardiometabolicznych, takich jak: ciśnienie tętnicze krwi skurczowe i rozkurczowe, glikemia na czczo, poziom HbA1c oraz niemal wszystkie składowe profilu lipidowego. Zastosowane w badaniu dwa podejścia statystyczne prezentowały na ogół spójne wnioski, jedynym wyjątkiem była zmiana poziomu wolnych kwasów tłuszczowych dla dawki TZP 5 mg, gdzie w estymandzie TRE różnica była istotna statystycznie, a w estymandzie EE nie przekroczyła progu istotności statystycznej (Tabela 10).

Analiza w podgrupach dostępna była dla zmiany poziomu ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) krwi. W podgrupie pacjentów z BMI ≥35 kg/m² wykazano przewagę TZP w skumulowanych dawkach nad PLC w odniesieniu do poprawy parametrów SBP i DBP. Redukcję poziomu ciśnienia tętniczego krwi obserwowano niezależnie od rozpoznania nadciśnienia i stosowania leków hipotensyjnych, przy czym istotnie większą redukcję odnotowano w podgrupie bez nadciśnienia (vs podgrupa z nadciśnieniem) oraz w podgrupie nie leczonej hipotensyjnię (vs podgrupa leczona hipotensyjnię) (Rysunek 7, Rysunek 8).

Tabela 10.

Zmiana poziomu parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowych w badaniu SURMOUNT-1 [22, 32, 34, 42]

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI]*	p*
Estymand TRE								
Zmiana SBP	72	5/10/15	1896	-7,2 [-7,8; -6,7]	643	-1,0 [-2,3; -0,3]	-6,2 [-7,7; -4,8]	<0,001

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI]*	p*
(mmHg)		5	630	-6,6 [bd]		-1,0 [bd]	-5,6 [7,2; -3,9]	<0,001
		10	636	-7,7 [bd]			-6,7 [-8,4; -5,0]	<0,001
		15	630	-7,4 [bd]			-6,4 [-8,0; -4,8]	<0,001
Zmiana DBP (mmHg)	72	5/10/15	1896	-4,8 [-5,2; -4,4]	643	-0,8 [-1,6; 0,0]	-4,0 [-4,9; -3,1]	<0,001
		5	630	-4,9 [bd]			-4,1 [-5,2; -3,0]	<0,001
		10	636	-5,0 [bd]			-4,2 [-5,3; -3,0]	<0,001
		15	630	-4,5 [bd]			-3,7 [-4,8; -2,7]	<0,001
Zmiana HbA1c (%)	72	5	630	-0,4 [bd]	643	-0,1 [bd]	-0,3 [-0,3; -0,2]	<0,001
		10	636	-0,4 [bd]			-0,4 [-0,4; -0,3]	<0,001
		15	630	-0,4 [bd]			-0,4 [-0,4; -0,3]	<0,001
Zmiana FG (mg/dl)	72	5	630	-6,5 [bd]	643	0,4 [bd]	bd	<0,001
		10	636	-8,8 [bd]			bd	<0,001
		15	630	-9,1 [bd]			bd	<0,001
Zmiana insuliny na czczo (mIU/l)	72	5/10/15	1896	-42,9 [-44,9; -40,9]	643	-6,6 [-15,3; 2,2]	-38,9 [-44,8; -32,4]	<0,001
		5	630	-38,0 [bd]			bd	<0,001
		10	636	-45,2 [bd]			bd	<0,001
		15	630	-45,3 [bd]			bd	<0,001
Zmiana TG (mg/dl)	72	5/10/15	1869	-24,8 [-26,3; -23,1]	643	-5,6 [-10,0; -1,2]	-20,3 [-24,3; -16,1]	<0,001
		5	630	-21,2 [bd]			-16,5 [-21,2; -11,4]	<0,001
		10	636	-23,8 [bd]			-19,3 [-23,9; -14,4]	<0,001
		15	630	-29,1 [bd]			-24,9 [-29,1; -20,4]	<0,001
Zmiana non-HDL (mg/dl)	72	5/10/15	1869	-9,7 [-10,7; -8,6]	643	-2,3 [-4,9; 0,2]	-7,5 [-10,1; -4,9]	<0,001
		5	630	-8,0 [bd]			-5,8 [-8,9; -2,6]	<0,001
		10	636	-9,4 [bd]			-7,2 [-10,3; -4,1]	<0,001
		15	630	-11,7 [bd]			-9,6 [-12,4; -6,6]	<0,001
Zmiana HDL (mg/dl)	72	5/10/15	1869	8,0 [6,9; 9,1]	643	-0,7 [-2,9; 1,5]	8,8 [6,1; 11,5]	<0,001
		5	630	6,9 [bd]			7,7 [4,6; 10,8]	<0,001
		10	636	9,2 [bd]			9,9 [6,7; 13,2]	<0,001
		15	630	8,0 [bd]			8,7 [5,7; 11,8]	<0,001
Zmiana TC (mg/dl)	72	5/10/15	1869	-4,8 [-5,6; -4,0]	643	-1,8 [-3,7; 0,1]	-3,1 [-5,2; -1,0]	bd
		5	630	-3,8 [bd]			-2,1 [-4,5; 0,4]	bd
		10	636	-4,4 [bd]			-2,7 [-5,1; -0,2]	bd
		15	630	-6,3 [bd]			-4,6 [-6,8; -2,2]	<0,001
Zmiana LDL (mg/dl)	72	5/10/15	1869	-5,8 [-6,9; -4,6]	643	-1,7 [-4,6; 1,3]	-4,2 [-7,2; -1,0]	bd
		5	630	-4,6 [bd]			-2,9 [-6,6; 0,9]	bd
		10	636	-5,6 [bd]			-4,0 [-7,5; -0,5]	bd
		15	630	-7,1 [bd]			-5,5 [-8,9; -2,0]	bd
Zmiana VLDL (mg/dl)	72	5/10/15	1869	-24,4 [-25,9; -22,9]	643	-4,8 [-9,2; -0,4]	-20,6 [-24,6; -16,4]	bd
		5	630	-20,6 [bd]			bd	<0,001
		10	636	-23,4 [bd]			bd	<0,001
		15	630	-28,9 [bd]			bd	<0,001
Zmiana FFA	72	5/10/15	1869	-7,5 [-10,7; -4,3]	643	9,5 [3,8; 15,3]	-15,6 [-20,8; -9,9]	bd

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI]*	p*
(mmol/l)		5	630	-5,66 [bd]			bd	<0,001
		10	636	-4,94 [bd]			bd	<0,001
		15	630	-11,75 [bd]			bd	<0,001
Estymand EE								
Zmiana SBP (mmHg)	24	5	bd	-7,8 [bd]	bd	-1,6 [bd]	bd	<0,001
		10	bd	-8,3 [bd]			bd	<0,001
		15	bd	-8,5 [bd]			bd	<0,001
	72	5	630	-7,0 [-7,9; -6,1]	643	-1,2 [-2,1; -0,3]	-5,8 [-7,1; -4,5]b	bd
		10	636	-8,2 [-9,1; -7,3]			-7,0 [-8,3; -5,7]b	
		15	630	-7,6 [-8,5; -6,7]			-6,4 [-7,7; -5,1]b	
		5/10/15	1896	-8,1 [bd]		-1,3 [bd]	-6,8 [-7,9; -5,7]	<0,001
Zmiana DBP (mmHg)	72	5	630	-5,2 [-5,8; -4,6]	643	-1,0 [-1,7; -0,3]	-4,2 [-5,1; -3,3] b	bd
		10	636	-5,5 [-6,1; -4,9]			-4,5 [-5,4; -3,6] b	
		15	630	-4,6 [-5,2; -4,0]			-3,6 [-4,5; -2,7] b	
		5/10/15	1896	-5,3 [bd]			-1,0 [bd]	-4,2 [-5,0; -3,5]
	24	5	bd	-4,4 [bd]	bd	-0,9 [bd]	bd	<0,001
		10	bd	-4,0 [bd]			bd	<0,001
		15	bd	-3,9 [bd]			bd	<0,001
Zmiana HbA1c (%)	72	5	630	-0,40 [-0,42; -0,38]	643	-0,07 [-0,09; -0,05]	-0,3 [-0,4; -0,3]	<0,001
		10	636	-0,49 [-0,51; -0,47]			-0,4 [-0,5; -0,4]	<0,001
		15	630	-0,51 [-0,53; -0,49]			-0,4 [-0,5; -0,4]	<0,001
Zmiana FG (mg/dl)	72	5	630	-7,7 [-8,6; -6,8]	643	0,9 [-0,1; 1,9]	-8,60 [-9,95; -7,25]b	bd
		10	636	-9,7 [-10,7; -8,8]			-10,60 [-11,98; -9,22]b	bd
		15	630	-10,6 [-11,5; -9,6]			-11,50 [-12,88; -10,12]b	bd
Zmiana insuliny na czczo (mIU/l)	72	5/10/15	1896	-46,9 [bd]	643	-9,7 [bd]	-41,2 [-44,9; -37,3]	<0,001
		5	630	-42,0 [-45,0; -39,0]			-32,30 [-38,22; -26,38]b	bd
		10	636	-48,9 [-51,6; -46,2]			-39,20 [-44,97; -33,43]b	bd
		15	630	-49,6 [-52,3; -46,9]			-39,90 [-45,67; -34,13]b	bd
Zmiana TG (mg/dl)	72	5/10/15	1869	-27,6 [bd]	643	-6,3 [bd]	-22,7 [-25,6; -19,8]	<0,001
		5	630	-24,3 [-26,6; -22,0]			-18,0 [-21,8; -14,2]b	bd
		10	636	-27,0 [-29,3; -24,7]			-20,7 [-24,5; -16,9]b	bd
		15	630	-31,4 [-33,5; -29,3]			-25,1 [-28,8; -21,4]b	bd
Zmiana non- HDL (mg/dl)	72	5/10/15	1869	-11,3 [bd]	643	-1,8 [bd]	-9,7 [-11,7; -7,7]	<0,001
		5	630	-9,5 [-11,1; -7,9]			-7,7 [-10,2; -5,2]b	bd
		10	636	-11,0 [-12,6; -9,4]			-9,2 [-11,7; -6,7] b	bd
		15	630	-13,4 [-15,0; -11,8]			-11,6 [-14,1; -9,1] b	bd
Zmiana HDL (mg/dl)	72	5/10/15	1869	7,9 [bd]	643	0,3 [bd]	7,7 [5,9; 9,5]	<0,001
		5	630	7,0 [5,5; 8,5]			6,8 [4,7; 8,9]b	bd
		10	636	8,6 [7,1; 10,1]			8,4 [6,3; 10,5]b	bd
		15	630	8,2 [6,7; 9,7]			8,0 [5,9; 10,1]b	bd
Zmiana TC (mg/dl)	72	5	630	-4,9 [-6,2; -3,7]	643	-1,1 [-2,5; 0,2]	-3,8 [-5,6; -2,0]b	bd
		10	636	-5,6 [-6,8; -4,4]			-4,5 [-6,3; -2,7]b	bd

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
Zmiana LDL (mg/dl)	72	15	630	-7,4 [-8,6; -6,2]	643	-0,9 [-3,0; 1,3]	-6,3 [-8,1; -4,5]b	bd
		5	630	-5,3 [-7,2; -3,4]			-4,4 [-7,3; -1,5]b	bd
		10	636	-6,6 [-8,5; -4,7]			-5,7 [-8,6; -2,8]b	bd
		15	630	-8,6 [-10,5; -6,8]			-7,7 [-10,5; -4,9]b	bd
Zmiana VLDL (mg/dl)	72	5	630	-24,2 [-26,5; -21,9]	643	-5,6 [-8,6; -2,6]	-18,6 [-22,4; -14,8]b	bd
		10	636	-26,7 [-28,9; -24,5]			-21,1 [-24,8; -17,4]b	bd
		15	630	-31,7 [-33,8; -29,6]			-26,1 [-29,8; -22,4]b	bd
Zmiana FFA (mEq/l)	72	5	630	-0,7 [-5,3; 3,9]	643	6,1 [-0,1; 12,3]	-6,8 [-14,5; 0,9] ^a	bd
		10	636	-6,8 [-11,1; -2,5]			-12,9 [-20,4; -5,4] b	bd
		15	630	-9,8 [-14,0; -5,6]			-15,9 [-23,4; -8,4] b	bd

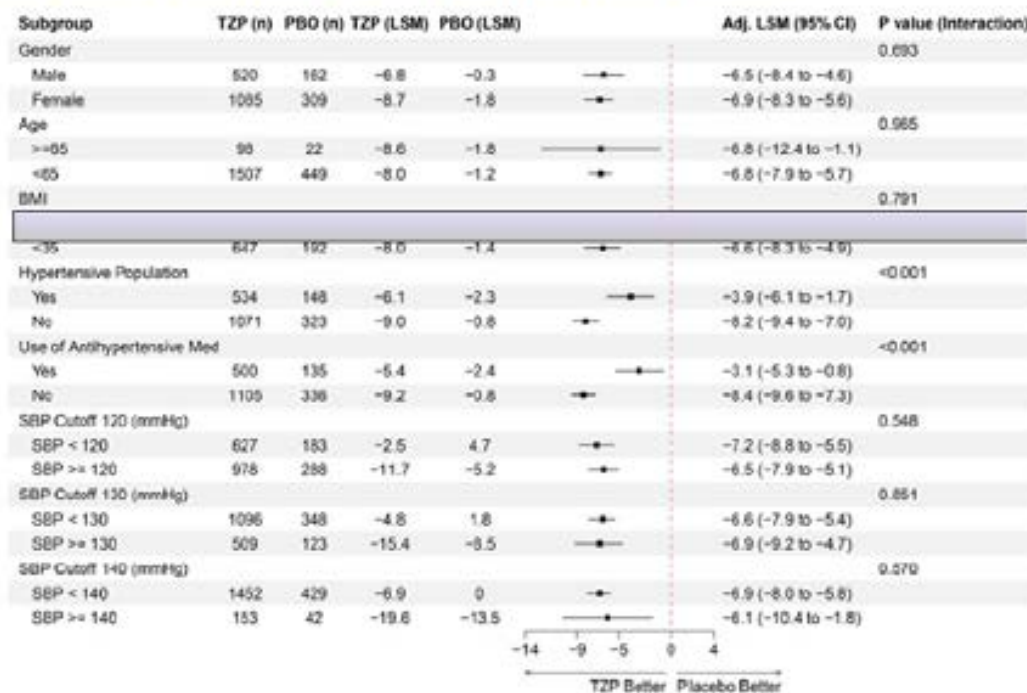
FFA – wolne kwasy tłuszczowe (free fatty acids); FG – glukoza na czczo (fasting glucose); LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów; TC – cholesterol całkowity (total cholesterol); TG – trójglicerydy

a) Raportowane przez autorów badania;

b) Oszacowania własne

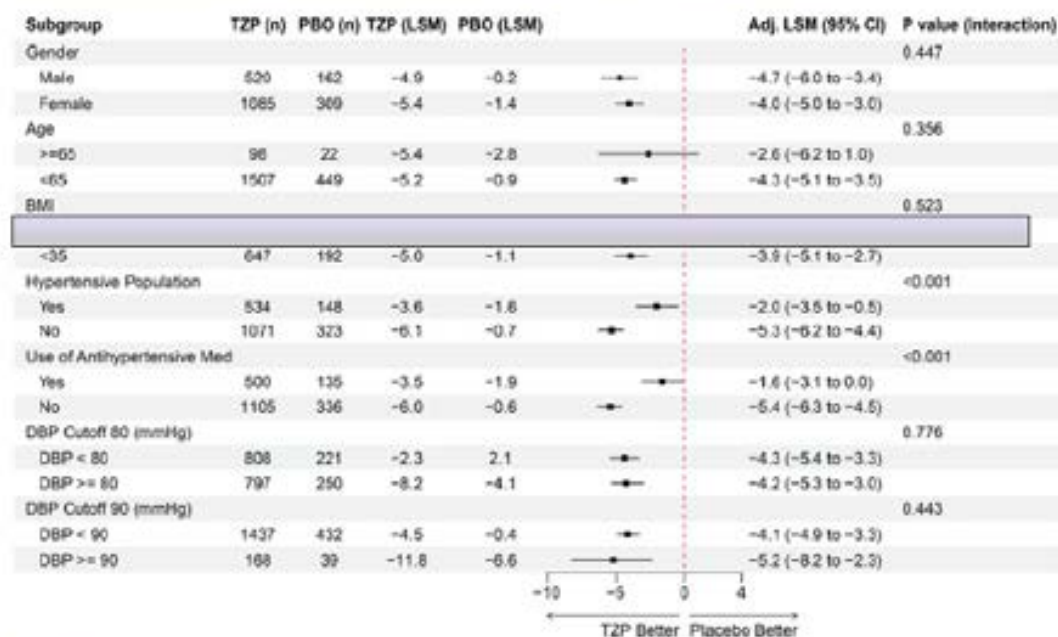
Rysunek 7.

Zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) [mm Hg] – analiza w podgrupach [32]



- kolorem zaznaczono podgrupy zbliżone do populacji docelowej

Rysunek 8.
Zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) [mm Hg] – analiza w podgrupach [32]



– kolorem zaznaczono podgrupy zbliżone do populacji docelowej

5.1.3. Ryzyko wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową

W populacji ogólnej badania SURMOUNT-1 po 24-tygodniach leczenia w grupie TZP w porównaniu do grupy PLC istotnie statystycznie mniejsze było 10-letnie przewidywane ryzyko rozwoju powikłań miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) ($p < 0,001$), a także ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 ($p < 0,001$). Efekt ten był trwały i utrzymywał się do 72. tygodnia leczenia (Tabela 11).

Terapia TZP wiązała się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących zmniejszenie ryzyka ASCVD względem wartości wyjściowej w porównaniu do PLC, zarówno w populacji ogólnej jak i w populacji pacjentów ze średnim ($\geq 7,5$ i $< 20\%$) oraz wysokim ($\geq 20\%$) ryzykiem ASCVD (Tabela 13).

Analiza w podgrupach była spójna z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej. Przewagę TZP nad PLC potwierdzono we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów, w tym obejmujących populacje odpowiadające populacji docelowej tj. obecność PDB, z BMI ≥ 35 i < 40 kg/m² oraz BMI ≥ 40 kg/m². Redukcja ryzyka ocenianych powikłań była szczególnie wyraźna u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym w porównaniu z osobami bez zaburzeń glikemicznych (Tabela 12).

Tabela 11.

Zmiana średniego 10-letniego przewidywanego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową w badaniu SURMOUNT-1 [16, 20]

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM [95%CI]	N	LSM [95%CI]	LSMD [95%CI]*	p*
Estymand EE*								
10-letnie ryzyko wystąpienia ASCVD (%)	24	5	bd	-16,7 [bd]	bd	2,5 [bd]	bd	<0,001
		10	bd	-19,0 [bd]			bd	<0,001
		15	bd	-17,0 [bd]			bd	<0,001
	72	5	bd	-16,4 [bd]	bd	12,7 [bd]	-25,8 [bd]	≤0,001
		10	bd	-23,5 [bd]			-32,1 [bd]	≤0,001
		15	bd	-22,4 [bd]			-31,1 [bd]	≤0,001
10-letnie ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 (%)	24	5	581	-11,2 [bd]	559	-2,3 [bd]	-8,9 [bd]	<0,001
		10	568	-12,4 [bd]			-10,1 [bd]	<0,001
		15	573	-12,7 [bd]			-10,4 [bd]	<0,001
	72	5	519	-12,4 [bd]	460	-0,7 [bd]	-11,7 [bd]	<0,001
		10	518	-14,4 [bd]			-13,7 [bd]	<0,001
		15	519	-14,7 [bd]			-14,0 [bd]	<0,001

a) Raportowane przez autorów badania

b) na podstawie opisu metodyki analizy wyników w publikacji źródłowej przyjęto, iż zastosowano estymand EE

Tabela 12.

Zmiana średniego 10-letniego przewidywanego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową (%) w badaniu SURMOUNT-1 - analiza w podgrupach [16, 20, 62]

Punkt końcowy	Podgrupa	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC		
			Dawka (mg)	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI]*	p**	
Estymand EE ^d										
10-letnie ryzyko wystąpienia ASCVD (%)	Wysokie do umiarkowanego ryzyko ASCVD wg ACC/AHA (wynik ≥7,5)	24	5	bd	-16,0 (bd)	bd	-0,7 (bd)	bd	<0,05	
			10	bd	-22,2 (bd)			bd	<0,001	
			15	bd	-18,7 (bd)			bd	<0,001	
		72	5	83	-10,3 (bd)	68	6,4 (bd)	-15,7 [bd]	≤0,01	
			10	66	-20,6 (bd)			-25,3 [bd]	≤0,01	
			15	55	-16,1 (bd)			-21,1 [bd]	≤0,01	
		PDB	24	5	212	-18,0 (bd)	208	5,8 (bd)	-22,5 [-27,8; -16,9]	<0,001
				10	214	-16,3 (bd)			-20,9 [-26,3; -15,2]	<0,001
				15	213	-16,9 (bd)			-21,5 [-26,8; -15,8]	<0,001
	72		5	198	-14,2 (bd)	174	15,2 (bd)	-25,5 [-32,2; -18,2]	<0,001	
			10	198	-20,4 (bd)			-30,9 [-37,1; -24,0]	<0,001	
			15	195	-19,5 (bd)			-30,1 [-36,4; -23,2]	<0,001	
	Nie		24	5	358	-15,7 (bd)	336	0,3 (bd)	-16,0 [-20,8; -10,9]	<0,001
				10	342	-20,5 (bd)			-20,8 [-26,4; -15,9]	<0,001
				15	346	-17,1 (bd)			-17,3 [-22,1; -12,2]	<0,001
		72	5	312	-17,6 (bd)	271	11,0 (bd)	-25,8 [-31,6; -19,5]	<0,001	
			10	305	-25,4 (bd)			-32,7 [-38,1; -27,0]	<0,001	
			15	311	-24,2 (bd)			-31,7 [-37,0; -25,8]	<0,001	
Kategoria		<35	24	5	256	-19,8 (bd)	212	0,7 (bd)	-20,4 [-26,0; -14,3]	<0,001

Punkt końcowy	Podgrupa	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
			Dawka (mg)	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI] ^a	p ^{bc}
10-letnie ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 (%)	BMI (kg/m ²)	72	10	219	-20,8 (bd)	180	11,8 (bd)	-21,3 [-27,1; -15,1]	<0,001
			15	215	-18,4 (bd)			-19,0 [-25,0; -12,5]	<0,001
			5	229	-18,3 (bd)			-27,0 [-33,7; -19,6]	<0,001
			10	200	-24,3 (bd)			-32,3 [-38,7; -25,2]	<0,001
			15	190	-22,3 (bd)			-30,6 [-37,2; -23,3]	<0,001
			5	159	-18,0 (bd)			-22,4 [-28,6; -15,8]	<0,001
		24	10	165	-21,4 (bd)	152	5,7 (bd)	-25,7 [-31,5; -19,4]	<0,001
			15	159	-18,1 (bd)			-22,6 [-28,7; -15,9]	<0,001
			5	146	-18,1 (bd)			-27,8 [-35,7; -18,9]	<0,001
			10	145	-27,6 (bd)			-36,2 [-43,2; -28,3]	<0,001
			15	145	-25,5 (bd)			-34,3 [-41,5; -26,2]	<0,001
			5	155	-10,7 (bd)			-13,2 [-20,0; -5,9]	<0,001
		24	10	172	-14,3 (bd)	180	2,9 (bd)	-16,7 [-23,0; -9,9]	<0,001
			15	185	-14,3 (bd)			-16,7 [-22,9; -10,0]	<0,001
			5	135	-12,1 (bd)			-22,9 [-31,2; -13,6]	<0,001
			10	158	-18,4 (bd)		147	-28,5 [-35,9; -20,2]	<0,001
			15	171	-19,5 (bd)			-29,5 [-36,6; -21,5]	<0,001
			5	221	-15,5 (bd)			-12,3 [-14,1; -10,4]	<0,001
		72	10	221	-17,7 (bd)	218	-3,2 (bd)	-14,4 [-16,3; -12,6]	
			15	221	-17,5 (bd)			-14,3 [-16,2; -12,4]	
			5	206	-16,0 (bd)			-13,4 [-15,8; -11,0]	
			10	208	-19,1 (bd)			-16,5 [-18,9; -14,1]	
			15	202	-20,3 (bd)			-17,7 [-20,1; -15,3]	
	PDB	Nie	5	360	-8,5 (bd)	341	-1,8 (bd)	-6,7 [-7,9; -5,5]	<0,001
			10	347	-9,0 (bd)			-7,3 [-8,5; -6,1]	
			15	352	-9,7 (bd)			-7,9 [-9,2; -6,7]	
			5	313	-10,1 (bd)			-10,7 [-12,3; -9,1]	
			10	310	-11,3 (bd)			-11,8 [-13,4; -10,3]	
			15	317	-11,3 (bd)			-11,8 [-13,4; -10,3]	
		<35	5	260	-8,6 (bd) ^b	219	-0,1 (bd)	-8,5 [-9,9; -7,1]	<0,001
			10	223	-9,2 (bd) ^b			-9,1 [-10,5; -7,7]	
			15	220	-9,7 (bd) ^b			-9,6 [-11,0; -8,2]	
			5	232	-9,2 (bd) ^b			-8,7 [-10,3; -7,1]	
			10	206	-10,0 (bd)	189	-0,5 (bd) ^b	-9,6 [-11,3; -7,9]	
			15	195	-10,5 (bd)			-10,0 [-11,7; -8,3]	
	Kategoria BMI (kg/m ²)	≥35 i <40	5	162	-11,0 (bd) ^b	157	-2,7 (bd)	-8,3 [-9,8; -6,8]	<0,001
			10	165	-12,1 (bd)			-9,4 [-10,9; -7,8]	
			15	163	-13,7 (bd) ^b			-11,0 [-12,5; -9,4]	
			5	150	-11,4 (bd)			-12,2 [-14,7; -9,7]	
			10	145	-14,2 (bd)	123	0,8 (bd) ^b	-15,0 [-17,5; -12,5]	
			15	147	-14,6 (bd)			-15,4 [-17,9; -12,9]	

Punkt końcowy	Podgrupa	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
			Dawka (mg)	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI] ^a	p ^{ac}
	≥40	24	5	159	-14,2 (bd)	183	-5,0 (bd) ^b	-9,2 [-11,6; -6,8]	<0,001
			10	180	-17,1 (bd)			-12,1 [-14,5; -9,8]	
			15	190	-18,1 (bd)			-11,1 [-13,4; -8,8]	
		72	5	137	-17,2 (bd)	148	-2,3 (bd)	-15,0 [-18,0; -11,9]	<0,001
			10	167	-20,3 (bd)			-18,0 [-20,9; -15,1]	
			15	177	-20,3 (bd)			-18,1 [-20,9; -15,2]	

- kolorem zaznaczono podgrupy zbliżone do populacji docelowej

LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

a) Raportowane przez autorów badania;

b) Etykiety danych na wykresie nieczytelne, wartości uzyskano poprzez sczytanie z wykresu.

c) p dla interakcji

d) na podstawie opisu metodyki analizy wyników w publikacji źródłowej przyjęto, iż zastosowano estymand EE.

Tabela 13.

Odsetek pacjentów ze zmianą kategorii ryzyka ASCVD względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1 [17, 62]

Podgrupa		OI (tyg.)	TZP	PLC	TZP vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI] ^a	p ^a
Estymand EE ^c						
Ogółem	Poprawa	24	116/1685 (7)	16/544 (3)	2,2 [1,6; 3,0]	<0,001
	Brak zmian		1528/1685 (91)	495/544 (91)	0,96 [0,69; 1,35] ^b	bd
	Pogorszenie		41/1685 (2)	33/544 (6)	0,39 [0,24; 0,62] ^b	bd
	Poprawa	72	111/1519 (7)	14/445 (3)	2,4 [1,7; 3,5]	<0,001
	Brak zmian		1336/1519 (88)	391/445 (88)	1,01 [0,73; 1,39]	bd
	Pogorszenie		72/1519 (5)	40/445 (9)	0,50 [0,34; 0,75]	bd
Pacjenci ze średnim (≥7,5 i <20%) lub wysokim (≥20%) ryzykiem ASCVD	Poprawa	24	57/181 (31)	8/60 (13)	2,8 [1,4; 5,6]	0,003
	Brak zmian		122/181 (67)	51/60 (85)	0,36 [0,17; 0,79] ^b	bd
	Pogorszenie		2/181 (1)	1/60 (2)	0,66 [0,06; 7,40] ^b	bd
	Poprawa	72	52/163 (32)	6/47 (13)	2,9 [1,3; 6,2]	0,008
	Brak zmian		105/163 (64)	40/47 (85)	0,32 [0,13; 0,75] ^b	bd
	Pogorszenie		6/163 (4)	1/47 (2)	1,76 [0,21; 14,98] ^b	bd

Kategorie ryzyka ASCVD: niskie (<5%), graniczne (≥5-<7,5%), średnie (≥7,5-<20%) wysokie (≥20%). Poprawa - przejście z wyższej kategorii ryzyka do niższej w 24./72. tygodniu; Brak zmian - pozostanie w tej samej kategorii ryzyka na początku badania i w 24./72. tygodniu; Pogorszenie - przejście z niższej kategorii ryzyka do wyższej kategorii ryzyka w 24./72. tygodniu.

a) Raportowane przez autorów badania

b) Oszacowania własne

c) na podstawie opisu metodyki analizy wyników w publikacji źródłowej przyjęto, iż zastosowano estymand EE

5.1.4. Jakość życia

W badaniu SURMOUNT-1 ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusze SF-36, IWQOL-Lite-CT oraz EQ-5D-5L. Wykazano, że terapia TZP niezależnie od zastosowanej dawki wiąże się z istotną statystycznie (wartość $p < 0,05$) poprawą jakości życia w stosunku do PLC we wszystkich ośmiu domenach SF-36, wszystkich czterech wynikach IWQOL-Lite-CT oraz w wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analog scale*) i algorytmu brytyjskiego kwestionariusza EQ-5D-5L (Tabela 14. Ocena jakości życia w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1 [15, 22, 42]).

Odsetek pacjentów, u których uzyskano klinicznie znaczącą poprawę w zakresie domeny zdrowia fizycznego (zmiana o $\geq 5,76$ względem baseline) był wyższy w grupie pacjentów stosujących TZP (33-38%) niż w grupie PLC (24,5%) (Rysunek 9).

Analiza w podgrupach dostępna była w zależności od stopnia utraty masy ciała i obejmowała podgrupy: $>0 - <5\%$, $\geq 5 - <10\%$, $\geq 10 - <20\%$ oraz $\geq 20\%$. Wyniki analizy były spójne z wynikami dla populacji ogólnej tj. wykazano wyższą poprawę jakości życia we wszystkich ocenianych skalach w grupie otrzymującej TZP niż PLC niezależnie od zastosowanej dawki. Ponadto zaobserwowano stałą, stopniową poprawę jakości życia która wzrastała wraz ze stopniem utraty masy ciała. Najwyższą poprawę odnotowano w podgrupie pacjentów z najwyższym stopniem utraty masy ciała tj. $\geq 20\%$ względem wartości wyjściowej w 72. tygodniu. Wyniki analizy w podgrupach zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdz. A.3.4).

Tabela 14.
Ocena jakości życia w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1 [15, 22, 42]

Domena		TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka [mg]	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI]*	p*
		Estymand TRE						
SF-36	Funkcjonowanie fizyczne	10/15	1869	3,6 [3,2; 4,0]	643	1,7 [0,8; 2,6]	1,9 [1,0; 2,9]	<0,001
		Estymand EE						
SF-36 ^b	Funkcjonowanie fizyczne	5	630	3,87 (0,25)	643	1,76 (0,26)	2,11 [1,39; 2,82]	<0,001
		10	636	3,89 (0,25)			2,13 [1,42; 2,84]	<0,001
		15	630	4,14 (0,25)			2,38 [1,67; 3,23]	<0,001
	MCS	5	630	0,72 (0,28)	643	-0,47 (0,30)	1,20 [0,38; 2,01]	<0,01
		10	636	0,44 (0,29)			0,91 [0,10; 1,73]	<0,05
		15	630	0,71 (0,29)			1,19 [0,37; 2,00]	<0,01
	PCS	5	630	3,47 (0,25)	643	1,62 (0,25)	1,84 [1,18; 2,51]	<0,001
		10	636	3,63 (0,23)			2,00 [1,33; 2,67]	<0,001
		15	630	4,18 (0,23)			2,66 [1,89; 3,23]	<0,001
	Ograniczenia fizyczne w pełnieniu ról	5	630	2,52 (0,25)	643	1,42 (0,26)	1,10 [0,39; 1,82]	<0,01
		10	636	2,15 (0,25)			0,73 [0,02; 1,45]	<0,05
		15	630	2,76 (0,25)			1,34 [0,62; 2,05]	<0,001
	Dolegliwości bólowe	5	630	1,68 (0,32)	643	0,44 (0,34)	1,24 [0,34; 2,15]	<0,01
		10	636	2,08 (0,32)			1,64 [0,73; 2,54]	<0,001
		15	630	2,85 (0,32)			2,41 [1,50; 3,32]	<0,001
	Zdrowie ogólne	5	630	3,30 (0,27)	643	1,03 (0,29)	2,27 [1,49; 3,06]	<0,001
		10	636	3,90 (0,28)			2,87 [2,09; 3,66]	<0,001
		15	630	4,20 (0,28)			3,16 [2,38; 3,95]	<0,001
	Witalność	5	630	2,76 (0,30)	643	0,21 (0,32)	2,55 [1,68; 3,42]	<0,001
		10	636	2,33 (0,30)			2,13 [1,26; 3,00]	<0,001
		15	630	3,19 (0,30)			2,99 [2,12; 3,86]	<0,001
	Funkcjonowanie społeczne	5	630	1,29 (0,26)	643	0,29 (0,28)	1,00 [0,26; 1,75]	<0,01
		10	636	1,18 (0,26)			0,90 [0,15; 1,64]	<0,05

Domena	TZP			PLC		TZP vs PLC		
	Dawka [mg]	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI] ^a	p ^a	
IWQOL-Lite-CT ^b	Ograniczenia emocjonalne w pełnieniu ról	15	630	1,15 (0,26)	643	0,32 (0,32)	0,86 [0,11; 1,60]	<0,05
		5	630	1,71 (0,30)			1,39 [0,54; 2,25]	<0,01
		10	636	1,35 (0,30)			1,03 [0,17; 1,89]	<0,05
		15	630	1,79 (0,30)			1,48 [0,62; 2,33]	<0,001
	Zdrowie psychiczne	5	630	0,83 (0,30)	643	-0,23 (0,32)	1,06 [0,20; 1,92]	<0,05
		10	636	0,85 (0,30)			1,08 [0,22; 1,94]	<0,05
		15	630	1,05 (0,30)			1,28 [0,42; 2,15]	<0,01
	Wynik fizyczny	5	630	16,8 (0,7)	643	9,7 (0,7)	7,2 [5,2; 9,2]	<0,001
		10	636	19,5 (0,7)			9,9 [7,9; 11,9]	<0,001
		15	630	20,8 (0,7)			11,1 [9,1; 13,1]	<0,001
	Wynik funkcjonowania fizycznego	5	630	17,8 (0,7)	643	10,1 (0,8)	7,7 [5,6; 9,8]	<0,001
		10	636	20,7 (0,7)			10,7 [8,6; 12,8]	<0,001
		15	630	21,8 (0,7)			11,7 [9,6; 13,8]	<0,001
	Wynik psychospołeczny	5	630	19,6 (0,7)	643	11,0 (0,7)	8,7 [6,7; 10,6]	<0,001
		10	636	22,1 (0,7)			11,2 [9,3; 13,1]	<0,001
		15	630	23,6 (0,7)			12,7 [10,7; 14,6]	<0,001
	Wynik całkowity	5	630	18,6 (0,6)	643	10,5 (0,7)	8,1 [6,3; 9,9]	<0,001
		10	636	21,2 (0,6)			10,7 [8,9; 12,5]	<0,001
		15	630	22,6 (0,6)			12,1 [10,3; 13,9]	<0,001
EQ-5D-5L ^b	VAS	5	630	6,8 (0,5)	643	2,4 (0,5)	4,4 [3,0; 5,8]	<0,001
		10	636	8,2 (0,5)			5,8 [4,4; 7,3]	<0,001
		15	630	8,6 (0,5)			6,2 [4,8; 7,6]	<0,001
	Algorytm brytyjski	5	630	0,04 (0,01)	643	0,02 (0,01)	0,03 [0,01; 0,04]	<0,01
		10	636	0,05 (0,01)			0,03 [0,01; 0,05]	<0,01
		15	630	0,06 (0,01)			0,05 [0,03; 0,06]	<0,001

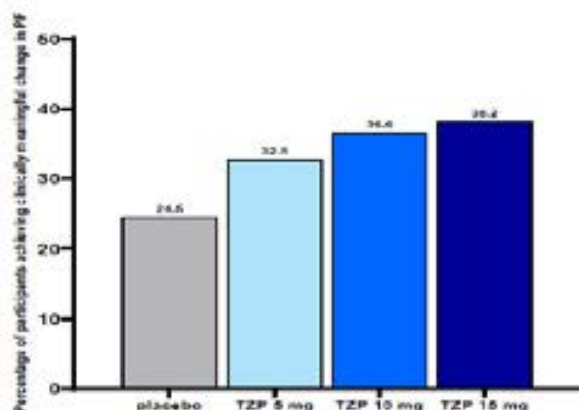
LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów VAS – wizualna skala analogowa (*visual analog scale*); MCS – Sumaryczna komponenta psychiczna (*Mental Component Summary*); PCS – Sumaryczna komponenta fizyczna (*Physical Component Summary*);

a) Raportowane przez autorów badania

b) wyniki dla zmiany względem wartości wyjściowych raportowano jako LSM (SE)

Rysunek 9.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali klinicznie znaczącą poprawę w zakresie domeny zdrowia fizycznego (zmiana o $\geq 5,76$ względem baseline).



5.1.5. Bezpieczeństwo

W badaniu SURMOUNT-1 stosowanie TZP w dawkach 5, 10 oraz 15 mg wiązało się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz związanych z leczeniem w porównaniu z PLC. Najczęściej zgłaszano dolegliwości dotyczące układu pokarmowego (nudności, biegunka, zaparcia, dyspepsja, wymioty, zmniejszenie apetytu i odbijanie), które istotnie częściej raportowano w grupie TZP (niezależnie od dawki) niż w grupie PLC. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zdarzenia te były przemijające i miały łagodny lub umiarkowany przebieg, a co istotne występowały głównie w okresie eskalacji dawki, co zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdz. 12.1.1.1). W konsekwencji odsetek pacjentów przerywających terapię w grupach leczonych TZP mieścił się w przedziale 4-7% i był nieznacznie wyższy niż w grupie PLC (3%), przy czym istotne statystycznie różnice względem PLC odnotowano tylko dla wyższych dawek (10 i 15 mg). Oznacza to, że profil bezpieczeństwa TZP można uznać za akceptowalny (Tabela 15).

Ponadto w badaniu odnotowano, że stosowanie TZP w dawce 15 mg wiązało się z istotnie mniejszym odsetkiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*) w porównaniu z PLC (RR = 0,09 [0,01; 1,67, NNT = 129 [66; 2961]) (Tabela 15).

Tabela 15.
Zdarzenia niepożądane raportowane w 76. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1 [22]

Działania niepożądane	TZP		PLC	TZP vs PLC		
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH(T) [95% CI]*	p
AE ogółem						
Ogółem ≥1	5	510/630 (81)	463/643 (72)	1,12 [1,06; 1,20]	NNH = 11 [7; 23]	bd
	10	520/636 (82)		1,14 [1,07; 1,21]	NNH = 10 [6; 19]	bd
	15	497/630 (79)		1,10 [1,03; 1,17]	NNH = 14 [8; 46]	bd
Ciężkie	5	40/630 (6)	44/643 (7)	0,93 [0,61; 1,40]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd
	10	44/636 (7)		1,01 [0,68; 1,51]	0,001 [-0,03; 0,03]	bd
	15	32/630 (5)		0,74 [0,48; 1,15]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
Związane z leczeniem ^b	5	350/630 (56)	196/643 (30)	1,82 [1,59; 2,09]	NNH = 3 [3; 5]	bd
	10	395/636 (62)		2,04 [1,79; 2,32]	NNH = 3 [2; 3]	bd
	15	386/630 (61)		2,01 [1,76; 2,29]	NNH = 3 [2; 3]	bd
Zgon ^c	5	4/630 (1)	4/643 (1)	1,02 [0,26; 4,06]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
	10	2/636 (<1)		0,51 [0,09; 2,75]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
	15	1/630 (<1)		0,26 [0,03; 2,28]	-0,005 [-0,01; 0,002]	bd
Prowadzące do zaprzestania terapii	5	27/630 (4)	17/643 (3)	1,62 [0,89; 2,94]	0,02 [-0,004; 0,04]	bd
	10	45/636 (7)		2,68 [1,55; 4,63]	NNH = 22 [14; 47]	bd
	15	39/630 (6)		2,34 [1,34; 4,09]	NNH = 28 [17; 77]	bd
Prowadzące do utraty z badania	5	16/630 (3)	17/643 (3)	0,96 [0,49; 1,88]	-0,001 [-0,02; 0,02]	bd
	10	18/636 (3)		1,07 [0,56; 2,06]	0,002 [-0,02; 0,02]	bd
	15	21/630 (3)		1,26 [0,67; 2,37]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
AE szczególne występujące u ≥5% pacjentów						
Nudności	5	155/630 (25)	61/643 (9)	2,59 [1,97; 3,41]	NNH = 6 [5; 9]	bd

Działania niepożądane	TZP		PLC	TZP vs PLC		
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH(T) [95% CI] ^a	p
Biegunka	10	212/636 (33)	47/643 (7)	3,51 [2,70; 4,57]	NNH = 4 [3; 5]	bd
	15	195/630 (31)		3,26 [2,50; 4,26]	NNH = 4 [3; 5]	bd
	5	118/630 (19)		2,56 [1,86; 3,53]	NNH = 8 [6; 12]	bd
	10	135/636 (21)		2,90 [2,12; 3,97]	NNH = 7 [5; 9]	bd
	15	145/630 (23)		3,15 [2,31; 4,29]	NNH = 6 [5; 8]	bd
COVID-19	5	94/630 (15)	90/643 (14)	1,07 [0,82; 1,39]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
	10	98/636 (15)		1,10 [0,85; 1,43]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
	15	82/630 (13)		0,93 [0,70; 1,23]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Zaparcia	5	106/630 (17)	37/643 (6)	2,92 [2,04; 4,18]	NNH = 9 [6; 13]	bd
	10	109/636 (17)		2,98 [2,09; 4,25]	NNH = 8 [6; 12]	bd
	15	74/630 (12)		2,04 [1,40; 2,98]	NNH = 16 [11; 34]	bd
Dyspepsja	5	56/630 (9)	27/643 (4)	2,12 [1,36; 3,31]	NNH = 21 [13; 50]	bd
	10	62/636 (10)		2,32 [1,50; 3,60]	NNH = 18 [12; 36]	bd
	15	71/630 (11)		2,68 [1,75; 4,12]	NNH = 14 [10; 24]	bd
Wymioty	5	52/630 (8)	11/643 (2)	4,82 [2,54; 9,16]	NNH = 15 [11; 23]	bd
	10	68/636 (11)		6,25 [3,34; 11,70]	NNH = 11 [8; 15]	bd
	15	77/630 (12)		7,14 [3,84; 13,31]	NNH = 9 [7; 12]	bd
Zmniejszenie apetytu	5	59/630 (9)	21/643 (3)	2,87 [1,76; 4,66]	NNH = 16 [11; 29]	bd
	10	73/636 (11)		3,51 [2,19; 5,64]	NNH = 12 [9; 18]	bd
	15	54/630 (9)		2,62 [1,60; 4,29]	NNH = 18 [12; 36]	bd
Ból głowy	5	41/630 (7)	42/643 (7)	1,00 [0,66; 1,51]	-0,0002 [-0,03; 0,03]	bd
	10	43/636 (7)		1,04 [0,69; 1,56]	0,002 [-0,03; 0,03]	bd
	15	41/630 (7)		1,00 [0,66; 1,51]	-0,0002 [-0,03; 0,03]	bd
Ból brzucha	5	31/630 (5)	21/643 (3)	1,51 [0,88; 2,59]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
	10	34/636 (5)		1,64 [0,96; 2,79]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd
	15	31/630 (5)		1,51 [0,88; 2,59]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
Łysienie	5	32/630 (5)	6/643 (1)	5,44 [2,29; 12,93]	NNH = 24 [16; 43]	bd
	10	31/636 (5)		5,22 [2,19; 12,43]	NNH = 25 [17; 47]	bd
	15	36/630 (6)		6,12 [2,60; 14,43]	NNH = 20 [14; 35]	bd
Zawroty głowy	5	26/630 (4)	15/643 (2)	1,77 [0,95; 3,31]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd
	10	35/636 (6)		2,36 [1,30; 4,28]	NNH = 31 [18; 95]	bd
	15	26/630 (4)		1,77 [0,95; 3,31]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd
Odbijanie	5	24/630 (4)	4/643 (1)	6,12 [2,14; 17,55]	NNH = 31 [20; 63]	bd
	10	33/636 (5)		8,34 [2,97; 23,41]	NNH = 21 [15; 36]	bd
	15	35/630 (6)		8,93 [3,19; 24,98]	NNH = 20 [14; 32]	bd
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^d	5	18/630 (3)	2/643 (<1)	9,19 [2,14; 39,42]	NNH = 39 [25; 85]	bd
	10	36/636 (6)		18,20 [4,40; 75,26]	NNH = 18 [13; 28]	bd
	15	29/630 (5)		14,80 [3,55; 61,76]	NNH = 23 [16; 38]	bd
AE szczególnego zainteresowania						
Zdarzenia wątrobowe ^e	5	2/630 (<1)	0/643 (0)	5,10 [0,25; 106,08]	0,003 [-0,002; 0,01]	bd
	10	2/636 (<1)		5,05 [0,24; 105,08]	0,003 [-0,002; 0,01]	bd
	15	0/630 (0)		nd	nd	bd

Działania niepożądane	TZP		PLC	TZP vs PLC		
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH(T) [95% CI]*	p
Nowotwór	5	9/630 (1)	7/643 (1)	1,31 [0,49; 3,50]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd
	10	3/636 (<1)		0,43 [0,11; 1,67]	-0,01 [-0,02; 0,003]	bd
	15	5/630 (1)		0,73 [0,23; 2,28]	-0,003 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie trzustki [†]	5	1/630 (<1)	1/643 (<1)	1,02 [0,06; 16,28]	0,00003 [-0,004; 0,004]	bd
	10	1/636 (<1)		1,01 [0,06; 16,13]	0,00002 [-0,004; 0,004]	bd
	15	1/630 (<1)		1,02 [0,06; 16,28]	0,00003 [-0,004; 0,004]	bd
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe [†]	5	4/630 (1)	5/643 (1)	0,82 [0,22; 3,03]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
	10	5/636 (1)		1,01 [0,29; 3,48]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
	15	0/630 (0)		0,09 [0,01; 1,67]	NNT = 129 [66; 2961]	bd
Zaburzenia czynności serca	5	0/630 (0)	1/643 (<1)	0,34 [0,01; 8,34]	-0,002 [-0,01; 0,003]	bd
	10	1/636 (<1)		1,01 [0,06; 16,13]	0,00002 [-0,004; 0,004]	bd
	15	2/630 (<1)		2,04 [0,19; 22,45]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
Ciężkie lub poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe	5	11/630 (2)	7/643 (1)	1,60 [0,63; 4,11]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	10	20/636 (3)		2,89 [1,23; 6,78]	NNH = 48 [27; 208]	bd
	15	21/630 (3)		3,06 [1,31; 7,15]	NNH = 44 [25; 158]	bd
Choroby pęcherzyka żółciowego	5	5/630 (1)	5/643 (1)	1,02 [0,30; 3,51]	0,0002 [-0,01; 0,01]	bd
	10	11/636 (2)		2,22 [0,78; 6,37]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd
	15	6/630 (1)		1,22 [0,38; 3,99]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zdarzenia nerkowe*	5	2/630 (<1)	1/643 (<1)	2,04 [0,19; 22,45]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
	10	2/636 (<1)		2,02 [0,18; 22,24]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
	15	2/630 (<1)		2,04 [0,19; 22,45]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
Poważne zaburzenia depresyjne lub myśli samobójcze	5	1/630 (<1)	0/643 (0)	3,06 [0,12; 75,02]	0,002 [-0,003; 0,01]	bd
	10	2/636 (<1)		5,05 [0,24; 105,08]	0,003 [-0,002; 0,01]	bd
	15	2/630 (<1)		5,10 [0,25; 106,08]	0,003 [-0,002; 0,01]	bd
Nadwrażliwość	5	0/630 (0)	0/643 (0)	nd	nd	bd
	10	1/636 (<1)		3,03 [0,12; 74,31]	0,002 [-0,003; 0,01]	bd
	15	1/630 (<1)		3,06 [0,12; 75,02]	0,002 [-0,003; 0,01]	bd
Hipoglikemia (stężenie glukozy <54 mg/dl)	5	9/630 (1)	1/643 (<1)	9,19 [1,17; 72,29]	NNH = 78 [44; 335]	bd
	10	10/636 (2)		10,11 [1,30; 78,75]	NNH = 70 [41; 248]	bd
	15	10/630 (2)		10,21 [1,31; 79,50]	NNH = 69 [40; 244]	bd
Kamica żółciowa	5	7/630 (1)	6/643 (1)	1,19 [0,40; 3,52]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
	10	9/636 (1)		1,52 [0,54; 4,24]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
	15	4/630 (1)		0,68 [0,19; 2,40]	-0,003 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	5	4/630 (1)	0/643 (0)	9,19 [0,50; 170,25]	0,01 [-0,001; 0,01]	bd
	10	3/636 (<1)		7,08 [0,37; 136,73]	0,005 [-0,001; 0,01]	bd
	15	0/630 (0)		nd	nd	bd
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	5	1/630 (<1)	0/643 (0)	3,06 [0,12; 75,02]	0,002 [-0,003; 0,01]	bd
	10	4/636 (1)		9,10 [0,49; 168,65]	0,01 [-0,001; 0,01]	bd
	15	1/630 (<1)		3,06 [0,12; 75,02]	0,002 [-0,003; 0,01]	bd
Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	5	1/630 (<1)	3/643 (<1)	0,34 [0,04; 3,26]	-0,003 [-0,01; 0,003]	bd
	10	1/636 (<1)		0,34 [0,04; 3,23]	-0,003 [-0,01; 0,003]	bd
	15	3/630 (<1)		1,02 [0,21; 5,04]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd

Zdarzenia niepożądane raportowano w 76 tygodniu obserwacji.

AE – zdarzenie niepożądane (adverse event) nd – nie dotyczy (0 vs 0)

a) Oszacowania własne

b) według oceny badacza uznane za związane z leczeniem

c) Wszystkie zgony oceniano przez zewnętrzną komisję lekarską, która ustalała, czy zgon miał podłoże sercowo-naczyniowe.

d) Żadne z odnotowanych zdarzeń nie zostało uznane za poważne lub ciężkie

e) sklasyfikowane jako ciężkie lub poważne.

f) potwierdzone orzeczeniem

5.2. TZP MTD+SOC vs PLC+SOC (populacja ogólna/ program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia)

W badaniu SURMOUNT-3 oceniano skuteczność TZP w maksymalnej tolerowanej dawce (MTD) względem PLC w terapii dodanej do programu zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia u pacjentów, którzy w fazie wstępnej uzyskali redukcję masy ciała o co najmniej 5%, stosując ww. program modyfikacji stylu życia. W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki porównania w populacji ogólnej badania SURMOUNT-3.

5.2.1. Parametry antropometryczne

5.2.1.1. ZMIANA WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWYCH

W populacji ogólnej badania SURMOUNT-3 zastosowanie TZP MTD zamiast PLC wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała, obwodu talii oraz BMI w 72. tygodniu leczenia ($p < 0,001$). Efekt ten odnotowano zarówno dla oszacowania TRE, jak i EE (wyjątek zmiana BMI oceniana wyłącznie w estymandzie EE) (Tabela 16).

Tabela 16.

Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej (przed okresem randomizacji) w 72. tyg. w badaniu SURMOUNT-3 [38, 41]

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP MTD			PLC		TZP MTD vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	ETD [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE								
Zmiana masy ciała (%)	72	10/15	287	-18,4 (0,7)	292	2,5 (1,0)	-20,8 [-23,2; -18,5]	<0,001
Zmiana obwodu talii (cm)	72	10/15	287	-14,6 (0,7)	292	0,2 (1,0)	-14,8 [-17,2; -12,5]	<0,001
Estymand EE								
Zmiana masy ciała (%)	72	10/15	284	-21,1 (0,6)	291	3,3 (0,6)	-24,5 [-26,1; -22,8]	<0,001
Zmiana masy ciała (kg)	72	10/15	284	-21,5 (0,7)	291	3,5 (0,7)	-25,0 [-26,9; -23,2]	<0,001
Zmiana obwodu talii (cm)	72	10/15	284	-16,8 (0,6)	291	1,1 (0,6)	-17,9 [-19,5; -16,3]	<0,001
Zmiana BMI (kg/m ²)	72	10/15	284	-7,7 (0,2)	291	1,2 (0,2)	-8,9 [-9,6; -8,3]	<0,001

ETD – szacowana różnica w leczeniu (estimated treatment difference); MTD – maksymalna tolerowana dawka (maximum tolerated dose) tj. 10/15mg TRE – estymand "schemat leczenia" (ang. treatment-regimen estimand); EE – estymand "skuteczność" (ang. efficacy estimand);

a) Raportowane przez autorów badania

5.2.1.2. ODSETEK PACJENTÓW Z DOCELOWĄ WARTOŚCIĄ PARAMETRÓW

Wyniki badania SURMOUNT-3 wskazują, iż stosowanie TZP MTD w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie wyższym odsetkiem pacjentów, u których zaobserwowano utratę masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$, a także $\geq 25\%$ ($p < 0,001$ zarówno dla oszacowań TRE jak i EE). Istotne różnice na korzyść TZP MTD wykazano również w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których co najmniej 80% wstępnie utraconej masy ciała zostało utrzymane do 72 tyg. leczenia ($p < 0,001$ zarówno dla oszacowań TRE jak i EE) (Tabela 17).

Tabela 17.
Odsetek pacjentów uzyskujących docelową wartość parametrów antropometrycznych w badaniu SURMOUNT-3 [38, 41]

Punkt końcowy	Docelowa wartość parametru	OI (tyg.)	TZP MTD			PLC		TZP vs PLC	
			Dawka (mg)	n/N (%)	% LSM (SE)	n/N (%)	% LSM (SE)	OR [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE									
Utrata masy ciała (%)	≥5%	72	10/15	251/287 (88)	87,5 (2,2)	48/292 (16)	16,5 (3,0)	34,6 [19,2; 62,6]	<0,001
	≥10%			220/287 (77)	76,7 (2,7)	26/292 (9)	8,9 (2,4)	34,7 [17,6; 68,3]	<0,001
	≥15%			188/287 (65)	65,4 (3,0)	12/292 (4)	4,2 (1,8)	48,2 [19,2; 121,0]	<0,001
	≥20%			128/287 (45)	44,7 (3,0)	6/292 (2)	2,2 (1,3)	40,4 [12,2; 133,8]	<0,001
	≥25%			82/287 (29)	28,7 (2,7)	4/292 (1)	1,2 (0,9)	33,7 [8,8; 128,5]	bd
Utrzymanie utraconej masy ciała w okresie wstępnym	≥80%	72	10/15	270/287 (94)	94,0 (1,7)	128/292 (44)	43,8 (3,9)	19,7 [10,3; 37,6]	<0,001
Estymand EE									
Utrata masy ciała (%)	≥5%	72	10/15	268/284 (94)	94,4 (bd)	31/291 (11)	10,7 (bd)	130,4 [70,0; 242,8]	<0,001
	≥10%			250/284 (88)	88,0 (bd)	14/291 (5)	4,8 (bd)	153,95 [78,9; 300,37] ^b	<0,001
	≥15%			210/284 (74)	73,9 (bd)	6/291 (2)	2,1 (bd)	144,48 [62,65; 333,21] ^b	<0,001
	≥20%			156/284 (55)	54,9 (bd)	3/291 (1)	1,0 (bd)	118,06 [40,08; 347,74] ^b	<0,001
	≥25%			103/284 (36)	36,3 (bd)	1/291 (<1)	0,3 (bd)	124,6 [24,9; 623,2]	bd
Utrzymanie utraconej masy ciała w okresie wstępnym	≥80%	72	10/15	280/284 (99)	98,6 (bd)	110/291 (38)	37,8 (bd)	101,6 [39,2; 263,6]	<0,001

a) Raportowane przez autorów badania

b) Obliczenia własne

5.2.2. Parametry kardiometaboliczne

W badaniu SURMOUNT-3 zastosowanie TZP MTD względem PLC wiązało się z istotną statystycznie poprawą w zakresie parametrów kardiometabolicznych, takich jak ciśnienie tętnicze krwi, kontrola glikemii oraz profilu lipidowego, przy czym wyniki dostępne były tylko dla estymandu EE tj. uwzględniającego wyłącznie pacjentów stosujących się do schematu terapii (Tabela 18).

Tabela 18.

Zmiana poszczególnych parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowej (przed okresem randomizacji) w badaniu SURMOUNT-3 [38]

Punkt końcowy	OI (tyg.)	Dawka (mg)	TZP MTD		PLC		TZP MTD vs PLC	
			N ^b	LSM (SE)	N ^b	LSM (SE)	ETD [95% CI] ^a	p
Estymand EE								
Zmiana SBP (mmHg)	72	10/15	284	-5,1 (0,7)	291	4,1 (0,7)	-9,2 [-11,2; -7,2]	bd
Zmiana DBP (mmHg)	72	10/15	284	-3,2 (0,5)	291	2,3 (0,5)	-5,5 [-6,9; -4,1]	bd
Zmiana TC (%)	72	10/15	284	-3,0 (1,0)	291	5,2 (1,1)	-7,8 [-10,4; -5,1]	<0,001
Zmiana non-HDL (%)	72	10/15	284	-9,8 (1,3)	291	5,6 (1,5)	-14,6 [-17,9; -11,2]	bd
Zmiana HDL (%)	72	10/15	284	15,4 (1,2)	291	3,6 (1,1)	11,4 [8,2; 14,7]	<0,001
Zmiana LDL (%)	72	10/15	284	-6,1 (1,4)	291	6,1 (1,7)	-11,5 [-15,3; -7,5]	<0,001
Zmiana VLDL (%)	72	10/15	284	-25,6 (1,6)	291	3,0 (2,3)	-27,8 [-32,1; -23,2]	<0,001
Zmiana TG (%)	72	10/15	284	-25,8 (1,6)	291	3,0 (2,3)	-28,0 [-32,3; -23,4]	<0,001
Zmiana FFA (%)	72	10/15	284	-33,1 (2,2)	291	-15,0 (3,0)	-21,3 [-28,4; -13,6]	<0,001
Zmiana FG (mg/dl)	72	10/15	287 ^a	-8,8 (0,8)	292 ^a	2,4 (0,9)	-11,2 [-13,5; -8,8]	<0,001
Zmiana HbA1c (%)	72	10/15	287 ^a	-0,5 (0,0)	292 ^a	0,0 (0,0)	-0,5 [-0,5; -0,4]	<0,001
Zmiana insuliny na czczo (%)	72	10/15	287 ^a	-39,1 (2,5)	292 ^a	17,3 (5,0)	-48,1 [-53,7; -41,7]	<0,001

ETD – szacowana różnica w leczeniu (estimated treatment difference); FFA – wolne kwasy tłuszczowe (free fatty acids); FG – glukoza na czczo (fasting glucose); LSM – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; TC – cholesterol całkowity (total cholesterol); TG – trójglicerydy

a) Raportowane przez autorów badania

b) w dostępnych źródłach nie podano dokładnej wartości N dla parametru obliczanego z zastosowaniem estymandu EE, w przypadku wskazanej wartości przyjęto liczbę N z tabeli w publikacji głównej.

5.2.3. Jakość życia

W badaniu SURMOUNT-3 ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusze SF-36, IWQOL-Lite-CT oraz EQ-5D-5L. Wykazano, że terapia TZP MTD wiązała się z istotną statystycznie poprawą jakości życia względem PLC we wszystkich ośmiu domenach SF-36, wszystkich czterech wynikach IWQOL-Lite-CT oraz w wynikach VAS i algorytmu brytyjskiego kwestionariusza EQ-5D-5L (Tabela 19).

Odsetek pacjentów, u których uzyskano klinicznie znaczącą poprawę w zakresie domeny zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (zmiana o $\geq 5,76$ względem okresu randomizacji) był wyższy w grupie pacjentów stosujących TZP (29%) niż w grupie PLC (15%) (Tabela 20).

Wyniki analizy w podgrupach według stopnia redukcji masy ciała ($\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$, $\geq 25\%$ oraz $\geq 30\%$) były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, wskazując na poprawę jakości życia we wszystkich ocenianych skalach. Jednocześnie większą poprawę jakości życia obserwowano u pacjentów osiągających większą redukcję masy ciała. Wyniki analizy w podgrupach zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdz. A.3.4).

Tabela 19.
Zmiana oceny jakości życia w 72. tyg. w badaniu SURMOUNT-3 [38, 70]

Punkt końcowy		Dawka (mg)	TZP MTD		PLC		TZP MTD vs PLC	
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
Estymand EE - zmiana względem baseline								
SF-36	Funkcjonowanie fizyczne	10/15	287	3,3 (0,4)	292	-0,6 (0,4)	3,9 [2,8; 4,9] ^{ab}	bd
IWQOL-Lite-CT	Złożony wynik funkcji fizycznej	10/15	287	13,9 (1,1)	292	1,1 (1,2)	12,8 [9,7; 16,0] ^{ab}	bd
Brak informacji o zastosowanym estymandzie – zmiana względem baseline								
IWQOL-Lite-CT	Wynik fizyczny	10/15	226 ^c	bd	201 ^c	bd	13,6 [10,6; 16,6]	<0,001
	Złożony wynik funkcji fizycznej	10/15	226 ^c	bd	201 ^c	bd	12,8 [9,7; 16,0]	<0,001
	Wynik psycho-społeczny	10/15	226 ^c	bd	201 ^c	bd	16,0 [13,1; 19,0]	<0,001
	Wynik całkowity	10/15	226 ^c	bd	201 ^c	bd	15,2 [12,5; 17,9]	<0,001
EQ-5D-5L	Wskaźnik stanu zdrowia	10/15	bd	0,03 (bd)	bd	-0,02 (bd)	0,05 [bd] ^a	<0,001
	VAS	10/15	bd	5,9 (bd)	bd	-2,1 (bd)	8,0 [bd] ^a	<0,001
Brak informacji o zastosowanym estymandzie – wartości końcowe								
SF-36	MCS	10/15	231	53,8 (0,5)	209	52,8 (0,5)	0,9 [-0,4; 2,3]	0,182
	PCS	10/15	231	55,8 (0,4)	209	51,8 (0,4)	4,0 [2,8; 5,1]	<0,001
	Funkcjonowanie fizyczne	10/15	231	55,0 (0,4)	209	51,1 (0,4)	3,8 [2,8; 4,9]	<0,001
	Ograniczenia fizyczne w pełnieniu ról	10/15	231	54,8 (0,4)	209	52,3 (0,4)	2,5 [1,4; 3,6]	<0,001
	Dolegliwości bólowe	10/15	231	54,9 (0,5)	209	51,5 (0,5)	3,3 [1,9; 4,8]	<0,001
	Zdrowie ogólne	10/15	231	56,9 (0,4)	209	52,8 (0,5)	4,1 [2,8; 5,3]	<0,001
	Witalność	10/15	231	57,5 (0,5)	209	55,1 (0,5)	2,4 [1,0; 3,8]	<0,001
	Funkcjonowanie społeczne	10/15	231	54,1 (0,4)	209	52,5 (0,4)	1,6 [0,5; 2,7]	0,005
	Ograniczenia emocjonalne w pełnieniu ról	10/15	231	52,5 (0,5)	209	50,6 (0,5)	1,9 [0,5; 3,3]	0,008
	Zdrowie psychiczne	10/15	231	54,4 (0,5)	209	53,0 (0,5)	1,5 [0,1; 2,8]	0,036

ETD – szacowana różnica w leczeniu (estimated treatment difference); PCS – (Physical Component Score); MCS – (Mental component score)

a) Raportowane przez autorów badania

b) ETD [95% CI]

c) Do analizy włączono wyłącznie osoby, dla których dostępne były dane dotyczące randomizacji oraz co najmniej jedną dostępną wartością zmiennej odpowiedzi po randomizacji

e) obliczenia własne

Tabela 20.
Odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w zakresie jakości życia wg SF-36

Punkt końcowy	TZP		PLC	TZP vs PLC			
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p	
Brak informacji o zastosowanym estymandzie							
SF-36	Funkcjonowanie fizyczne*	10/15	68/231 (29)	31/209 (15)	1,98 [1,36; 2,91]	7 [5; 15]	bd

a) W badaniu nie podano liczby pacjentów, oszacowania oparto o odsetek pacjentów oraz liczbę analizowanych dla SF-36

5.2.4. Bezpieczeństwo

W badaniu SURMOUNT-3 stosowanie TZP MTD w porównaniu z PLC wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz prowadzących do zaprzestania terapii w porównaniu z PLC. Najczęściej zgłaszano zdarzenia związane z układem pokarmowym (nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, dyspepsja, wzdęcia, wymioty, refluks żołądkowo przełykowy, zmniejszenie apetytu i odbijanie), które istotnie częściej raportowano w grupie TZP MTD niż w grupie PLC. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zdarzenia te miały przebieg łagodny lub umiarkowany i charakter przemijający, a co istotne występowały głównie w okresie eskalacji dawki. Oznacza to, że profil bezpieczeństwa TZP można uznać za akceptowalny (Tabela 21).

W grupie TZP MTD w porównaniu do grupy PLC istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko grypy i zapalenia zatok (Tabela 21).

Tabela 21.
Zdarzenia niepożądane raportowane w 76. tygodniu w badaniu SURMOUNT-3 [38]

TEAE	TZP MTD	PLC	TZP MTD vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH(T) [95% CI]*	p
AE ogółem					
Ogółem ≥1	250/287 (87)	224/292 (77)	1,14 [1,05; 1,23]	NNH = 9 [6; 23]	bd
Ciężkie	17/287 (6)	14/292 (5)	1,24 [0,62; 2,46]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Zgon	1/287 (<1)	1/292 (<1)	1,02 [0,06; 16,19]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Prowadzące do utraty z badania	4/287 (1)	2/292 (1)	2,03 [0,38; 11,02]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Prowadzące do zaprzestania terapii	30/287 (10)	6/292 (2)	5,09 [2,15; 12,04]	NNH = 11 [8; 22]	bd
AE szczególne występujące u ≥5% pacjentów^b					
Nudności	114/287 (40)	41/292 (14)	2,83 [2,06; 3,89]	NNH = 3 [3; 5]	bd
Biegunka	89/287 (31)	27/292 (9)	3,35 [2,25; 5,00]	NNH = 4 [3; 6]	bd
Zaparcia	66/287 (23)	20/292 (7)	3,36 [2,09; 5,39]	NNH = 6 [4; 9]	bd
COVID-19	66/287 (23)	74/292 (25)	0,91 [0,68; 1,21]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd
Wymioty	52/287 (18)	4/292 (1)	13,23 [4,85; 36,09]	NNH = 5 [4; 8]	bd
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	32/287 (11)	3/292 (1)	10,85 [3,36; 35,04]	NNH = 9 [7; 15]	bd
Ból brzucha	30/287 (10)	7/292 (2)	4,36 [1,95; 9,77]	NNH = 12 [8; 24]	bd
Zmniejszenie apetytu	27/287 (9)	12/292 (4)	2,29 [1,18; 4,43]	NNH = 18 [10; 81]	bd
Dyspepsja	27/287 (9)	9/292 (3)	3,05 [1,46; 6,38]	NNH = 15 [9; 41]	bd
Ból głowy	27/287 (9)	22/292 (8)	1,25 [0,73; 2,14]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	25/287 (9)	21/292 (7)	1,21 [0,69; 2,11]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
Łysienie	20/287 (7)	4/292 (1)	5,09 [1,76; 14,70]	NNH = 17 [11; 42]	bd
Zawroty głowy	20/287 (7)	6/292 (2)	3,39 [1,38; 8,32]	NNH = 20 [12; 64]	bd
Zmęczenie	20/287 (7)	9/292 (3)	2,26 [1,05; 4,88]	NNH = 25 [13; 297]	bd
Wzdęcia	19/287 (7)	8/292 (3)	2,42 [1,08; 5,43]	NNH = 25 [13; 223]	bd
Refluks żołądkowo-przełykowy	19/287 (7)	7/292 (2)	2,76 [1,18; 6,47]	NNH = 23 [13; 117]	bd

TEAE	TZP MTD	PLC	TZP MTD vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH(T) [95% CI]*	p
Ból pleców	17/287 (6)	15/292 (5)	1,15 [0,59; 2,26]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Odbijanie	16/287 (6)	3/292 (1)	5,43 [1,60; 18,42]	NNH = 21 [13; 60]	bd
Grypa	12/287 (4)	25/292 (9)	0,49 [0,25; 0,95]	NNT = 23 [12; 237]	bd
Zakażenie układu moczowego	11/287 (4)	15/292 (5)	0,75 [0,35; 1,60]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Lęk	9/287 (3)	19/292 (7)	0,48 [0,22; 1,05]	-0,03 [-0,07; 0,001]	bd
Ból stawów	7/287 (2)	15/292 (5)	0,47 [0,20; 1,15]	-0,03 [-0,06; 0,004]	bd
Zapalenie zatok	6/287 (2)	16/292 (5)	0,38 [0,15; 0,96]	NNT = 30 [16; 336]	bd
AE szczególnego zainteresowania					
Ciężkie lub poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe	16/287 (6)	5/292 (2)	3,26 [1,21; 8,77]	NNH = 26 [14; 122]	bd
Nowotwory złośliwe	5/287 (2)	3/292 (1)	1,70 [0,41; 7,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Ciężkie lub poważne choroby woreczka żółciowego	2/287 (1)	0/292 (0)	5,09 [0,25; 105,49]	0,01 [-0,005; 0,02]	bd
MACE ^c	1/287 (<1)	1/292 (<1)	1,02 [0,06; 16,19]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie trzustki ^c	1/287 (<1)	1/292 (<1)	1,02 [0,06; 16,19]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Ciężkie lub poważne zdarzenia nerkowe	1/287 (<1)	0/292 (0)	3,05 [0,12; 74,61]	0,003 [-0,01; 0,01]	bd
Ciężkie lub poważne zaburzenie depresyjne/zachowania i myśli samobójcze	1/287 (<1)	0/292 (0)	3,05 [0,12; 74,61]	0,003 [-0,01; 0,01]	bd
Ciężkie lub poważne zaburzenia rytmu i przewodzenia w sercu	0/287 (0)	1/292 (<1)	0,34 [0,01; 8,29]	-0,003 [-0,01; 0,01]	bd
Poważna hipoglikemia	0/287 (0)	0/292 (0)	nd	nd	bd
Kamica żółciowa	4/287 (1)	3/292 (1)	1,36 [0,31; 6,01]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	1/287 (<1)	0/292 (0)	3,05 [0,12; 74,61]	0,003 [-0,01; 0,01]	bd
Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	0/287 (0)	1/292 (<1)	0,34 [0,01; 8,29]	-0,003 [-0,01; 0,01]	bd

Zdarzenia niepożądane raportowano w 76 tygodniu obserwacji.

AE – zdarzenia niepożądane (adverse event); MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (major adverse cardiac events), w tym: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej i hospitalizacja z powodu niewydolności serca; nd – nie dotyczy: 0 vs 0

a) Oszacowania własne;

b) w jakiegokolwiek z ocenianych grup;

c) potwierdzone orzeczeniem

5.3. TZP MTD+SOC vs PLC+SOC (populacja z obturacyjnym bezdechem sennym/ program standardowej modyfikacji stylu życia)

W programie badawczym SURMOUNT-OSA oceniano skuteczność TZP MTD względem PLC w terapii dodanej do SOC u pacjentów z nadwagą lub chorobą otyłościową oraz współistniejącym obturacyjnym bezdechem sennym, zarówno nieleczonych PAP (SURMOUNT-OSA-1), jak również

leczonych PAP (SURMOUNT-OSA-2). W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki porównania w populacji ogólnej badania SURMOUNT-OSA, która w zdecydowanej większości odpowiada populacji docelowej (100% pacjentów z powikłaniem choroby otyłościowej; >70% pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m²).

5.3.1. Parametry antropometryczne

5.3.1.1. ZMIANA MASY CIAŁA WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWEJ

W populacji ogólnej badania SURMOUNT-OSA w grupie TZP MTD w porównaniu z grupą PLC odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w 52 tyg. leczenia, niezależnie od stosowania przez pacjentów wentylacji mechanicznej dodatnim ciśnieniem (PAP) dla oszacowania TRE. Dane zaprezentowane dla estymandu EE nie pozwalały na przeprowadzenie oszacowań statystycznych, tym niemniej dostępne wartości liczbowe wskazują na podobną zależność pomiędzy TZP MTD a PLC, jak dla estymandu TRE.

Tabela 22.

Procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w 52. tygodniu w badaniu SURMOUNT-OSA [44]

Punkt końcowy	Populacja	OI (tyg.)	TZP MTD (10/15)		PLC		TZP MTD vs PLC	
			N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	ETD [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE								
Zmiana masy ciała (%)	PAP(-)	52	114	-17,7 [-19,0; -16,3]	120	-1,6 [-2,9; -0,2]	-16,1 [-18,0; -14,2]	<0,001
	PAP(+)	52	120	-19,6 [-21,0; -18,2]	115	-2,3 [-3,8; -0,9]	-17,3 [-19,3; -15,3]	<0,001
Estymand EE								
Zmiana masy ciała (%)	PAP(-)	52	bd	-18,1 [bd]	bd	-1,3 [bd]	bd	bd
	PAP(+)	52	bd	-20,1 [bd]	bd	-2,3 [bd]	bd	bd

Populację PAP(-) oceniano w ramach badania SURMOUNT-OSA-1, natomiast PAP(+) w ramach badania SURMOUNT-OSA-2.

ETD – szacowana różnica w leczeniu (*estimated treatment difference*); PAP – wentylacja mechaniczna z zastosowaniem dodatniego ciśnienia (*positive airway pressure*).

a) Raportowane przez autorów badania

5.3.2. Parametry kardiometaboliczne

W badaniu SURMOUNT-OSA terapia TZP MTD w porównaniu z PLC wiązała się ze znaczącą redukcją SBP i DBP uzyskaną w 48 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych. Korzyści dotyczyły pacjentów niezależnie od stosowania PAP, przy czym większą redukcję odnotowano w populacji PAP(-). Ponadto, TZP MTD istotnie obniżał wartość białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (Tabela 23).

Tabela 23.

Zmiana wartości parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowej w 48. tygodniu w badaniu SURMOUNT-OSA [44]

Punkt końcowy	Populacja	OI (tyg.)	TZP MTD (10/15)		PLC		TZP MTD vs PLC	
			N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	ETD [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE								
Zmiana SBP (mmHg)	PAP(-)	48	114	-9,5 [-11,5; -7,5]	120	-1,8 [-3,9; 0,2]	-7,6 [-10,5; -4,8]	<0,001
	PAP(+)	48	120	-7,6 [-9,7; -5,6]	115	-3,9 [-6,3; -1,6]	-3,7 [-6,8; -0,7]	0,02
Zmiana DBP (mmHg)	PAP(-)	48	114	-4,9 [-6,4; -3,5]	120	-2,1 [-3,6; -0,6]	-2,8 [-5,0; -0,7]	<0,001
	PAP(+)	48	120	-3,3 [-4,7; -1,9]	115	-2,2 [-3,8; -0,6]	-1,1 [-3,2; 1,0]	bd
Zmiana hsCRP (mg/l)	PAP(-)	52	114	-1,4 [-1,7; -1,1]	120	-0,7 [-1,1; -0,3]	-0,7 [-1,2; -0,2]	0,004
	PAP(+)	52	120	-1,4 [-1,6; -1,1]	115	-0,3 [-0,8; 0,1]	-1,0 [-1,6; -0,5]	<0,001

Populację PAP(-) oceniano w ramach badania SURMOUNT-OSA-1, natomiast PAP(+) w ramach badania SURMOUNT-OSA-2.

a) Raportowane przez autorów badania

5.3.3. Parametry oddechowe

Zmiana wartości AHI w 52. tygodniu leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w obu ocenianych badaniach (SURMOUNT-OSA-1, SURMOUNT-OSA-2). Średnia redukcja liczby zdarzeń AHI na godzinę w grupie otrzymującej TZP MTD była ok. 5 razy większa niż w grupie PLC, zarówno w populacji pacjentów niestosujących PAP (-25,3 vs 5,3 zdarzeń/godz., $p<0,001$), jak również w grupie stosującej PAP (-29,3 vs -5,5 zdarzeń/godz., $p<0,001$). Zaobserwowana różnica wskazuje na znaczną poprawę jakości oddychania podczas snu. W grupie TZP MTD w porównaniu z grupą PLC uzyskano także znamiennej redukcję obciążenia niedotlenieniem. Wyniki oszacowań dla obu zastosowanych estymandów są spójne (Tabela 24).

Dodatkowo w badaniach oceniano odsetek pacjentów, u których osiągnięto klinicznie istotną zmianę w zakresie zaburzeń oddychania w czasie snu oraz złagodzenie odczuwanych zaburzeń snu wyrażone jako liczba AHI <5 lub 5-14 zdarzeń/godz. z wynikiem ESS ≤10 (*Epworth Sleepiness Scale*) oraz redukcja liczby zdarzeń AHI o ≥50%. Stosowanie TZP MTD wiązało się z istotnie wyższym odsetkiem pacjentów osiągających docelowe złagodzenie zaburzeń oddychania i snu w porównaniu z PLC, niezależnie od użycia terapii PAP (Tabela 25).

Tabela 24.

Zmiana wartości parametrów oddechowych w 52. tygodniu względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-OSA [44]

Punkt końcowy	Populacja	OI (tyg.)	TZP MTD (10/15 mg)		PLC		TZP MTD vs PLC	
			N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	ETD [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE								
Zmiana AHI (liczba zdarzeń/godz.)	PAP(-)	52	114	-25,3 [-29,3; -21,2]	120	-5,3 [-9,4; -1,1]	-20,0 [-25,8; -14,2]	<0,001
	PAP(+)	52	120	-29,3 [-33,2; -25,4]	115	-5,5 [-9,9; -1,2]	-23,8 [-29,6; -17,9]	<0,001
Zmiana AHI (%)	PAP(-)	52	114	-50,7 [-62,3; -39,1]	120	-3,0 [-16,9; 10,9]	-47,7 [-65,8; -29,6]	<0,001
	PAP(+)	52	120	-58,7 [-69,1; -48,4]	115	-2,5 [-16,2; 11,2]	-56,2 [-73,7; -38,7]	<0,001
Zmiana	PAP(-)	52	114	-95,2 [-103,2; -87,2]	120	-25,1 [-44,3; -5,9]	-70,1 [-90,9; -49,3]	<0,001

Punkt końcowy	Populacja	OI (tyg.)	TZP MTD (10/15 mg)		PLC		TZP MTD vs PLC	
			N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	ETD [95% CI] ^a	p ^a
obciążenia niedotlenieniem (% min./godz.)	PAP(+)	52	120	-103,0 [-110,3; -95,6]	115	-41,7 [-63,9; -19,5]	-61,3 [-84,7; -37,9]	<0,001
Estymand EE								
Zmiana AHI (liczba zdarzeń/godz.)	PAP(-)	52	bd	-27,4 [-31,6; -23,3]	bd	-4,8 [-9,3; -0,3]	-22,5 [-28,7; -16,4]	bd
	PAP(+)	52	bd	-30,4 [-34,3; -26,5]	bd	-6,0 [-10,3; -1,6]	-24,4 [-30,3; -18,6]	bd

Populację PAP(-) oceniano w ramach badania SURMOUNT-OSA-1, natomiast PAP(+) w ramach badania SURMOUNT-OSA-2.

AHI – średnia częstość bezdechów i sypień oddechów w ciągu godziny snu (apnea-hypopnea index)

a) Raportowane przez autorów badania

Tabela 26.

Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości złagodzenia zaburzeń snu w badaniu SURMOUNT-OSA [44]

Punkt końcowy	Populacja	OI (tyg.)	TZP MTD (10/15 mg)	PLC	TZP MTD vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE						
Redukcja zdarzeń AHI o ≥50%	PAP(-)	52	70/114 (61)	23/120 (19)	3,3 [2,1; 5,1]	<0,001
	PAP(+)	52	86/120 (72)	27/115 (23)	3,1 [2,1; 4,6]	<0,001
Liczba AHI <5 lub 5-14 zdarzeń/godz. z ESS ≤10	PAP(-)	52	48/114 (42)	19/120 (16)	2,9 [1,8; 4,8]	<0,001
	PAP(+)	52	60/120 (50)	16/115 (14)	3,3 [2,0; 5,4]	<0,001

Populację PAP(-) oceniano w ramach badania SURMOUNT-OSA-1, natomiast PAP(+) w ramach badania SURMOUNT-OSA-2.

AHI – średnia częstość bezdechów i sypień oddechów w ciągu godziny snu (apnea-hypopnea index); ESS – skala senności Epworth (zakres od 0 do 24, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą senność w ciągu dnia)

a) Raportowane przez autorów badania

5.3.4. Zaburzenia snu

Analiza zaburzeń snu w badaniach SURMOUNT-OSA-1 i SURMOUNT-OSA-2 została przeprowadzona przy użyciu czterech kwestionariuszy oceny zaburzeń snu, w tym dwóch dostępnych w systemie PROMIS, dostarczających standaryzowanych miar dotyczących jakości snu, zmęczenia i ograniczeń funkcjonalnych związanych z zaburzeniami snu. W analizie wykorzystano kwestionariusz PROMIS-SRI (*sleep-related impairment*) oceniający wpływ problemów ze snem na codzienne funkcjonowanie, PROMIS-SD (*Sleep disturbance*) oceniający jakość i ilość snu, ESS (*Epworth Sleepiness Scale*) służący do oceny nasilenia senności dziennej oraz FOSQ (*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*) oceniający wpływ zaburzeń snu na codzienne funkcjonowanie i aktywność pacjentów.

W przypadku oceny PROMIS uzyskane wyniki wskazują, że terapia TZP MTD w porównaniu z PLC wiązała się z istotnie niższymi wartościami wyniku T w kwestionariuszach PROMIS-SRI ($p < 0,001$) oraz PROMIS-SD ($p < 0,001$), co wskazuje na mniejsze upośledzenie funkcjonowania w ciągu dnia oraz poprawę jakości snu zarówno w populacji PAP(+), jak i PAP(-). Należy jednak zaznaczyć, iż populacja PAP(+) uzyskała większą poprawę parametrów niż populacja PAP(-) (Tabela 26).

W zakresie oceny wyników skali ESS wykazano, że terapia TZP MTD w porównaniu z PLC wiązała się z istotnym zmniejszeniem nasilenia senności dziennej w populacji PAP(-), natomiast w populacji PAP(+) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (Tabela 27).

W przypadku kwestionariusza FOSQ nie wykazano istotnych różnic pomiędzy TZP MTD a PLC w zakresie wyników całkowitych oraz FOSQ-10. Jednocześnie terapia TZP MTD wiązała się z poprawą wybranych domen funkcjonalnych, przede wszystkim poziomu aktywności, a także czujności oraz relacji intymnych/aktywności seksualnej (Tabela 27).

Tabela 26.

Zmiana w zaburzeniach snu obejmująca wynik T w skali PROMIS względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-OSA [44, 79]

Punkt końcowy	Populacja	OI (tyg.)	TZP MTD (10/15)		PLC		TZP MTD vs PLC	
			N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	ETD [95% CI]	p*
Estymand TRE								
PROMIS-SRI (wynik T)	PAP(-)	52	114	-6,6 [-8,2; -4,9]	120	-3,1 [-4,7; -1,6]	-3,4 [-5,7; -1,2]	<0,05
	PAP(+)	52	120	-8,2 [-10,0; -6,3]	115	-3,9 [-5,9; -1,9]	-4,3 [-7,0; -1,6]	<0,01
	PAP(±) ^a	52	234	-7,5 [-8,8; -6,3]	233	-3,6 [-4,9; -2,3]	-3,9 [-5,7; -2,2]	<0,001
PROMIS-SD (wynik T)	PAP(-)	52	114	-4,5 [-5,8; -3,1]	120	-2,4 [-3,8; -1,1]	-2,0 [-4,0; -0,1]	<0,05
	PAP(+)	52	120	-7,0 [-8,6; -5,4]	115	-3,1 [-4,8; -1,4]	-3,9 [-6,2; -1,6]	<0,01
	PAP(±) ^a	52	234	-5,7 [-6,8; -4,7]	233	-2,7 [-3,8; -1,6]	-3,1 [-4,5; -1,5]	<0,001

Populację PAP(-) oceniano w ramach badania SURMOUNT-OSA-1, natomiast PAP(+) w ramach badania SURMOUNT-OSA-2.

PROMIS – System informacyjny pomiaru wyników zgłaszanych przez pacjentów (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System); SRI – krótki formularz w ramach PROMIS oceniający upośledzenie związane ze snem, wyższe wyniki oznaczają odpowiednio większe upośledzenie (Sleep-related impairment); SD – krótki formularz w ramach PROMIS oceniający zaburzenia snu – wyższy wynik oznacza większe zaburzenie (Sleep Disturbance).

a) Raportowane przez autorów badania

b) dane z obu badań (SURMOUNT-OSA-1 i -2) raportowano w sposób skumulowany

Tabela 27.

Zmiana w skali ESS oraz skali FOSQ względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-OSA [79]

Punkt końcowy	Populacja	OI (tyg.)	TZP MTD (10/15)		PLC		TZP MTD vs PLC		
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI]	p*	
ESS	PAP(-)	52	90	-3,3 (bd)	79	-1,9 (bd)	-1,4 [-2,5; -0,3]	<0,05	
	PAP(+)	52	93	-3,6 (bd)	79	-2,6 (bd)	-0,9 [-2,1; 0,2]	bd	
FOSQ	Wynik całkowity	PAP(-)	52	93	1,5 (bd)	80	0,9 (bd)	0,6 [-0,1; 1,2]	bd
		PAP(+)	52	94	2,0 (bd)	79	1,7 (bd)	0,3 [-0,1; 0,8]	bd
	Ogólna produktywność	PAP(-)	52	93	0,2 (bd)	80	0,2 (bd)	0,1 [-0,1; 0,2]	bd
		PAP(+)	52	94	0,4 (bd)	79	0,3 (bd)	0,1 [-0,0; 0,2]	bd
	Poziom aktywności	PAP(-)	52	93	0,4 (bd)	80	0,2 (bd)	0,2 [0,0; 0,3]	<0,05
		PAP(+)	52	94	0,5 (bd)	79	0,4 (bd)	0,1 [0,0; 0,2]	<0,05
	Czujność	PAP(-)	52	93	0,3 (bd)	80	0,2 (bd)	0,2 [0,0; 0,3]	<0,05
		PAP(+)	52	94	0,4 (bd)	79	0,4 (bd)	0,1 [-0,1; 0,2]	bd
	Funkcjonowanie społeczne	PAP(-)	52	93	0,2 (bd)	80	0,2 (bd)	0,0 [-0,1; 0,2]	bd
		PAP(+)	52	94	0,3 (bd)	79	0,3 (bd)	0,0 [-0,1; 0,2]	bd
	Relacje intymne i aktywność seksualna	PAP(-)	52	93	0,2 (bd)	80	0,2 (bd)	0,1 [-0,1; 0,2]	bd
		PAP(+)	52	94	0,4 (bd)	79	0,3 (bd)	0,1 [-0,0; 0,2]	<0,05
	FOSQ-10	PAP(-)	52	93	1,7 (bd)	80	1,2 (bd)	0,5 [-0,2; 1,2]	bd
		PAP(+)	52	94	2,2 (bd)	79	1,7 (bd)	0,5 [-0,1; 1,0]	bd

ESS - skala senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale), wyższe wyniki wskazują na większą senność w ciągu dnia; FOSQ – (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire), wyższe wyniki wskazują na lepszy stan funkcjonalny

a) Raportowane przez autorów badania

5.3.5. Jakość życia

W badaniach SURMOUNT-OSA-1 (populacja PAP(-)) i SURMOUNT-OSA-2 (populacja PAP(+)) ocenę jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariuszy SF-36v2 oraz EQ-5D-5L. Terapia TZP MTD w porównaniu z PLC wiązała się z istotną poprawą większości domen jakości życia ocenianych kwestionariuszem SF-36v2 zarówno w populacji PAP(-), jak i PAP(+), przy czym większe efekty obserwowano w populacji PAP(+). W populacji PAP(-) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami jedynie w zakresie funkcjonowania społecznego oraz komponentu psychicznego (MCS).

W zakresie EQ-5D-5L terapia TZP MTD wiązała się z istotną poprawą wskaźnika stanu zdrowia oraz wyników VAS względem PLC w obu populacjach, przy większej poprawie obserwowanej w populacji PAP(+). (Tabela 28).

Tabela 28.
Ocena jakości życia w 52. tyg. u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym w badaniu SURMOUNT-OSA [79]

Domena	Populacja	TZP MTD (10/15)		PLC		TZP MTD vs PLC		
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI] ^a	p ^a	
SF-36v2	Estymand TRE							
	Funkcjonowanie fizyczne	PAP(-)	88	5,7 (bd)	78	2,7 (bd)	2,9 [1,3; 4,6]	<0,01
		PAP(+)	92	7,0 (bd)	76	2,4 (bd)	4,5 [2,9; 6,2]	<0,01
	Ograniczenia fizyczne w pełnieniu ról	PAP(-)	88	4,8 (bd)	78	3,1 (bd)	1,7 [0,3; 3,1]	<0,05
		PAP(+)	92	6,3 (bd)	76	1,3 (bd)	5,0 [3,2; 6,8]	<0,01
	Ograniczenia ról z powodu problemów emocjonalnych	PAP(-)	88	2,3 (bd)	78	0,1 (bd)	2,3 [0,3; 4,3]	<0,05
		PAP(+)	92	2,7 (bd)	76	-0,8 (bd)	3,5 [1,3; 5,7]	<0,01
	Zdrowie psychiczne	PAP(-)	88	2,1 (bd)	78	-0,2 (bd)	2,2 [0,2; 4,2]	<0,05
		PAP(+)	92	3,7 (bd)	76	0,5 (bd)	3,2 [1,2; 5,1]	<0,01
	Dolegliwości bólowe	PAP(-)	88	3,0 (bd)	78	0,7 (bd)	2,2 [-0,0; 4,5]	<0,05
		PAP(+)	92	4,3 (bd)	76	1,0 (bd)	3,3 [1,2; 5,4]	<0,01
	Witalność	PAP(-)	88	6,7 (bd)	78	3,0 (bd)	3,8 [1,7; 5,9]	<0,01
		PAP(+)	92	7,5 (bd)	76	3,6 (bd)	3,9 [1,7; 6,1]	<0,01
	Zdrowie ogólne	PAP(-)	88	5,9 (bd)	78	2,3 (bd)	3,6 [1,7; 5,4]	<0,01
		PAP(+)	92	8,4 (bd)	76	1,6 (bd)	6,8 [5,0; 8,6]	<0,01
	Funkcjonowanie społeczne	PAP(-)	88	2,2 (bd)	78	1,8 (bd)	0,4 [-1,6; 2,5]	bd
		PAP(+)	92	3,4 (bd)	76	0,5 (bd)	2,9 [1,0; 4,8]	<0,01
	PCS	PAP(-)	88	5,7 (bd)	78	3,3 (bd)	2,3 [0,7; 4,0]	<0,01
		PAP(+)	92	7,6 (bd)	76	2,5 (bd)	5,0 [3,3; 6,8]	<0,01
	MCS	PAP(-)	88	1,9 (bd)	78	0,2 (bd)	1,7 [-0,5; 3,9]	bd
PAP(+)		92	2,7 (bd)	76	0,1 (bd)	2,6 [0,4; 4,9]	<0,05	
EQ-5D-5L	Wskaźnik stanu zdrowia	PAP(-)	85	0,06 (bd)	76	0,01 (bd)	0,04 [0,00; 0,08]	<0,05
		PAP(+)	89	0,06 (bd)	76	0,01 (bd)	0,05 [0,01; 0,09]	<0,01
	VAS	PAP(-)	85	6,86 (bd)	76	1,71 (bd)	5,2 [1,0; 9,3]	<0,05
		PAP(+)	89	9,51 (bd)	76	-0,4 (bd)	9,9 [5,9; 14,0]	<0,01

Populację PAP(-) oceniano w ramach badania SURMOUNT-OSA-1, natomiast PAP(+) w ramach badania SURMOUNT-OSA-2.

MCS – Sumaryczna komponenta psychiczna (*Mental Component Summary*); PCS – Sumaryczna komponenta fizyczna (*Physical Component Summary*); VAS – wizualna skala analogowa (*visual analog scale*);

a) Raportowane przez autorów badania

5.3.6. Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP MTD i PLC pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym także ciężkich oraz prowadzących do przerwania terapii.

Najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym (nudności, biegunka, zaparcia, dyspepsja, wymioty, refluks żołądkowo przełykowy, zapalenie żołądka i jelit i odbijanie), które istotnie częściej raportowano w grupie TZP MTD niż w grupie PLC. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zdarzenia te były przemijające i miały łagodny lub umiarkowany przebieg, a co istotne występowały głównie w okresie eskalacji dawki. Oznacza to, że profil bezpieczeństwa TZP można uznać za akceptowalny (Tabela 29).

Tabela 29.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURMOUNT w 76 tyg. [44]

AE	Populacja	TZP MTD (10/15 mg)	PLC	TZP MTD vs PLC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH(T) [95% CI]*	p
Ogółem ≥1	PAP(-)	91/114 (80)	92/120 (77)	1,04 [0,91; 1,19]	0,03 [-0,07; 0,14]	bd
	PAP(+)	99/119 (83)	83/114 (73)	1,14 [1,00; 1,31]	0,10 [-0,002; 0,21]	bd
Zgon	PAP(-)	0/114 (0)	0/120 (0)	nd	nd	bd
	PAP(+)	0/119 (0)	0/114 (0)	nd	nd	bd
Ciężkie AE	PAP(-)	9/114 (8)	7/120 (6)	1,35 [0,52; 3,51]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd
	PAP(+)	7/119 (6)	12/114 (11)	0,56 [0,23; 1,37]	-0,05 [-0,12; 0,02]	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii	PAP(-)	5/114 (4)	2/120 (2)	2,63 [0,52; 13,29]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd
	PAP(+)	4/119 (3)	8/114 (7)	0,48 [0,15; 1,55]	-0,04 [-0,09; 0,02]	bd
AE występujące u ≥5% pacjentów						
Biegunka	PAP(-)	30/114 (26)	15/120 (13)	2,11 [1,20; 3,70]	NNH = 7 [4; 26]	bd
	PAP(+)	26/119 (22)	10/114 (9)	2,49 [1,26; 4,93]	NNH = 7 [4; 24]	bd
Nudności	PAP(-)	29/114 (25)	12/120 (10)	2,54 [1,37; 4,74]	NNH = 6 [3; 17]	bd
	PAP(+)	26/119 (22)	6/114 (5)	4,15 [1,77; 9,71]	NNH = 6 [3; 12]	bd
Wymioty	PAP(-)	20/114 (18)	5/120 (4)	4,21 [1,64; 10,84]	NNH = 7 [4; 18]	bd
	PAP(+)	11/119 (9)	1/114 (1)	10,54 [1,38; 80,31]	NNH = 11 [7; 34]	bd
Zaparcia	PAP(-)	18/114 (16)	3/120 (3)	6,32 [1,91; 20,87]	NNH = 7 [4; 16]	bd
	PAP(+)	18/119 (15)	5/114 (4)	3,45 [1,32; 8,98]	NNH = 9 [5; 30]	bd
Odbijanie	PAP(-)	9/114 (8)	0/120 (0)	19,99 [1,18; 339,55]	NNH = 12 [7; 36]	bd
	PAP(+)	10/119 (8)	1/114 (1)	9,58 [1,26; 73,64]	NNH = 13 [7; 44]	bd
Refluks przełykowo- żołądkowy	PAP(-)	9/114 (8)	1/120 (1)	9,47 [1,22; 73,59]	NNH = 14 [8; 54]	bd
	PAP(+)	6/119 (5)	0/114 (0)	12,46 [0,71; 218,64]	NNH = 19 [10; 122]	bd
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	PAP(-)	8/114 (7)	1/120 (1)	8,42 [1,07; 66,27]	NNH = 16 [8; 81]	bd
	PAP(+)	6/119 (5)	0/114 (0)	12,46 [0,71; 218,64]	NNH = 19 [10; 122]	bd
Ból brzucha	PAP(-)	7/114 (6)	4/120 (3)	1,84 [0,55; 6,12]	0,03 [-0,03; 0,08]	bd
	PAP(+)	5/119 (4)	2/114 (2)	2,39 [0,47; 12,10]	0,02 [-0,02; 0,07]	bd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	PAP(-)	7/114 (6)	10/120 (8)	0,74 [0,29; 1,87]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
	PAP(+)	5/119 (4)	8/114 (7)	0,60 [0,20; 1,78]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
Covid-19	PAP(-)	6/114 (5)	10/120 (8)	0,63 [0,24; 1,68]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd

AE	Populacja	TZP MTD (10/15 mg)	PLC	TZP MTD vs PLC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH(T) [95% CI] ^a	p
Zapalenie nosogardzieli	PAP(+)	8/119 (7)	11/114 (10)	0,70 [0,29; 1,67]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd
	PAP(-)	3/114 (3)	8/120 (7)	0,39 [0,11; 1,45]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
	PAP(+)	15/119 (13)	12/114 (11)	1,20 [0,59; 2,45]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd
Dyspepsja	PAP(-)	5/114 (4)	2/120 (2)	2,63 [0,52; 13,29]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd
	PAP(+)	11/119 (10)	1/114 (1)	10,54 [1,38; 80,31]	NNH = 11 [7; 34]	bd
Zapalenie żołądka i jelit	PAP(-)	3/114 (3)	4/120 (3)	0,79 [0,18; 3,45]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
	PAP(+)	8/119 (7)	1/114 (1)	7,66 [0,97; 60,31]	NNH = 17 [9; 96]	bd
Ból w górnej części jamy brzusznej	PAP(-)	4/114 (4)	2/120 (2)	2,11 [0,39; 11,27]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
	PAP(+)	7/119 (6)	2/114 (2)	3,35 [0,71; 15,80]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
Grypa	PAP(-)	4/114 (4)	8/120 (7)	0,53 [0,16; 1,70]	-0,03 [-0,09; 0,02]	bd
	PAP(+)	3/119 (3)	3/114 (3)	0,96 [0,20; 4,65]	-0,001 [-0,04; 0,04]	bd
Bóle stawów	PAP(-)	3/114 (3)	6/120 (5)	0,53 [0,13; 2,05]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
	PAP(+)	4/119 (3)	5/114 (4)	0,77 [0,21; 2,78]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
Zapalenie oskrzeli	PAP(-)	0/114 (0)	0/120 (0)	nd	nd	bd
	PAP(+)	3/119 (3)	7/114 (6)	0,41 [0,11; 1,55]	-0,04 [-0,09; 0,02]	bd
Nadciśnienie	PAP(-)	1/114 (1)	8/120 (7)	0,13 [0,02; 1,04]	NNT = 18 [10; 100]	bd
	PAP(+)	2/119 (2)	2/114 (2)	0,96 [0,14; 6,69]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania						
Ciężka hipoglikemia	PAP(-)	0/114 (0)	0/120 (0)	nd	nd	bd
	PAP(+)	0/119 (0)	0/114 (0)	nd	nd	bd
MACE ^b	PAP(-)	0/114 (0)	0/120 (0)	nd	nd	bd
	PAP(+)	0/119 (0)	1/114 (1)	0,32 [0,01; 7,76]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zaburzenia rytmu lub przewodzenia serca	PAP(-)	7/114 (6)	9/120 (8)	0,82 [0,32; 2,13]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd
	PAP(+)	6/119 (5)	2/114 (2)	2,87 [0,59; 13,95]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd
Ciężkie lub poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe	PAP(-) ^c	4/114 (4)	0/120 (0)	9,47 [0,52; 173,93]	0,04 [-0,002; 0,07]	bd
	PAP(+) ^d	4/119 (3)	0/114 (0)	8,63 [0,47; 158,41]	0,03 [-0,002; 0,07]	bd
Ciężkie lub poważne zdarzenia wątrobowe	PAP(-)	0/114 (0)	0/120 (0)	nd	nd	bd
	PAP(+)	0/119 (0)	0/114 (0)	nd	nd	bd
Ciężkie lub poważne ostre zdarzenia nerkowe	PAP(-)	0/114 (0)	0/120 (0)	nd	nd	bd
	PAP(+)	1/119 (1)	0/114 (0)	2,88 [0,12; 69,86]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Ostre zapalenie trzustki ^b	PAP(-)	0/114 (0)	0/120 (0)	nd	nd	bd
	PAP(+)	2/119 (2)	0/114 (0)	4,79 [0,23; 98,74]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Hiperplazja komórek C lub rak tarczycy	PAP(-)	0/114 (0)	0/120 (0)	nd	nd	bd
	PAP(+)	0/119 (0)	0/114 (0)	nd	nd	bd
Ciężkie lub poważne zaburzenia depresyjne lub zachowania i myśli samobójcze	PAP(-)	2/114 (2)	1/120 (1)	2,11 [0,19; 22,90]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	PAP(+)	0/119 (0)	2/114 (2)	0,19 [0,01; 3,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Ciężkie lub poważne reakcje alergiczne lub nadwrażliwości ^a	PAP(-)	0/114 (0)	0/120 (0)	nd	nd	bd
	PAP(+)	0/119 (0)	0/114 (0)	nd	nd	bd

Populację PAP(-) oceniano w ramach badania SURMOUNT-OSA-1, natomiast PAP(+) w ramach badania SURMOUNT-OSA-2.

AE – zdarzenia niepożądane (adverse event); MACE –poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe(major adverse cardiac events), w tym: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej i hospitalizacja z powodu niewydolności serca; nd - nie dotyczy (porównanie 0 vs 0)

a) Oszacowania własne

b) potwierdzone orzeczeniem

c) w badaniu u 2 osób odnotowano biegunkę, u 1. chorobę refluksową przełyku i u 1. nudności – istniała możliwość zaliczeni do więcej niż jednej kategorii.

d) w badaniu u 3 osób wystąpiła biegunka, u 2. nudności i u 1. ostre zapalenie trzustki – istniała możliwość zaliczeni do więcej niż jednej kategorii.

e) Obejmuje reakcje w miejscu wstrzyknięcia i powstawanie przebiegów przeciwciał

5.4. TZP+SOC vs PLC+SOC (populacja ze stanem przedcukrzycowym / program standardowej modyfikacji stylu życia)

W badaniu oceniano subpopulację pacjentów wyodrębnioną z badania SURMOUNT-1 opisanego powyżej (Rozdz.5.1). W ramach badania oceniano skuteczność TZP w dawkach 5, 10 i 15 mg względem PLC w terapii dodanej do SOC u pacjentów z nadwagą lub chorobą otyłościową oraz współistniejącym stanem przedcukrzycowym, których objęto wydłużonym okresem interwencji i obserwacji. W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyłącznie wyniki porównania w populacji ze stanem przedcukrzycowym.

5.4.1. Parametry antropometryczne

5.4.1.1. ZMIANA MASY CIAŁA WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWEJ

Stosowanie TZP w porównaniu do PLC w populacji ze stanem przedcukrzycowym z badania SURMOUNT-1 wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała oraz obwodu talii w 176 tyg. leczenia względem parametrów wyjściowych ($p<0,001$). Efekt ten zmniejszył się podczas 17-tygodniowego okresu obserwacji, podczas którego pacjenci nie przyjmowali przypisanego leczenia, jednak wciąż pozostawał istotnie wyższy względem PLC. Korzystne działanie TZP wykazano dla każdej dawki zarówno w analizie TRE, jak i EE (Tabela 30, Rysunek 10).

Tabela 30.
Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w populacji z PDB z badania SURMOUNT-1 [23]

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	ETD [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE								
Zmiana masy ciała (%)	176	5	247	-12,3 [-14,5; -10,2]	270	-1,3 [-4,0; 1,5]	-11,1 [-14,4; -7,8]	<0,001
		10	262	-18,7 [-24,1; -13,4]			-17,5 [-23,6; -11,3]	<0,001
		15	253	-19,7 [-22,1; -17,3]			-18,4 [-22,2; -14,7]	<0,001
Zmiana obwodu talii (cm)	176	5	247	-10,3 [-12,4; -8,3]	270	-2,0 [-4,7; 0,8]	-8,3 [-11,7; -4,9]	bd
		10	262	-17,7 [-26,2; -9,3]			-15,7 [-24,5; -7,0]	bd
		15	253	-16,8 [-19,5; -14,1]			-14,9 [-18,9; -10,8]	bd

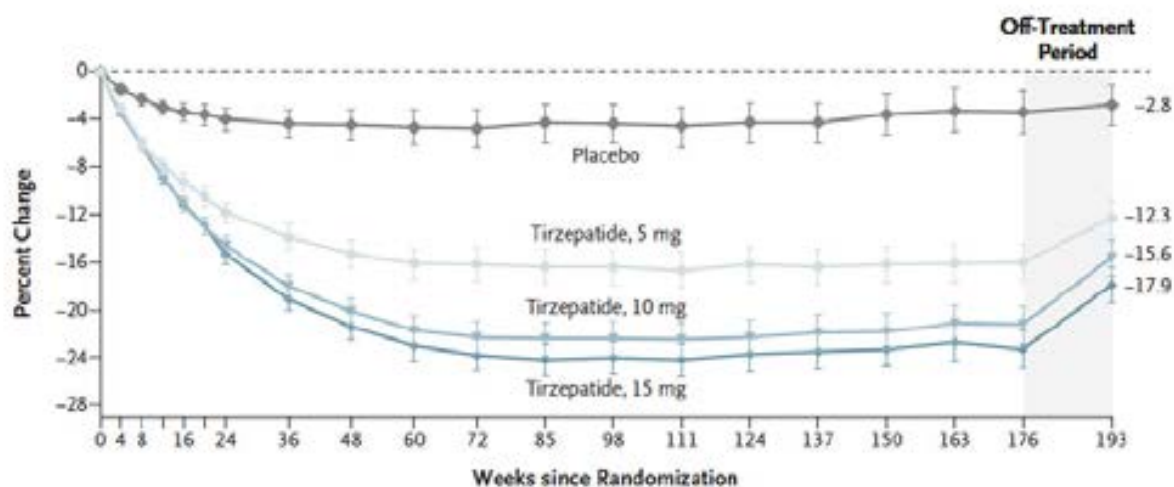
Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	ETD [95% CI] ^a	p ^a
Estymand EE								
Zmiana masy ciała (%)	176	5	247	-15,4 [-16,8; -13,9]	270	-2,1 [-3,7; -0,6]	-13,2 [-15,3; -11,1]	<0,001
		10	262	-19,9 [-21,3; -18,5]			-17,7 [-19,8; -15,7]	<0,001
		15	253	-22,9 [-24,3; -21,4]			-20,7 [-22,8; -18,6]	<0,001
	193 ^b	5	247	-12,3 [-13,8; -10,8]	270	-2,8 [-4,5; -1,2]	-9,5 [-11,7; -7,2]	bd
		10	262	-15,6 [-17,1; -14,2]			-12,8 [-15,0; -10,6]	bd
		15	253	-17,9 [-19,4; -16,5]			-15,1 [-17,3; -12,9]	bd
Zmiana masy ciała (kg)	176	5	247	-15,7 [bd]	270	-2,3 [bd]	-13,4 [-15,9; -11,0]	<0,001
		10	262	-21,4 [bd]			-19,1 [-21,5; -16,7]	<0,001
		15	253	-24,6 [bd]			-22,3 [-24,7; -19,9]	<0,001
Zmiana obwodu talii (cm)	176	5	247	-12,9 [bd]	270	-2,5 [bd]	bd	bd
		10	262	-18,3 [bd]			bd	bd
		15	253	-20,0 [bd]			bd	bd

EE – estymand skuteczności (efficacy estimand); ETD – szacowana różnica w leczeniu (estimated treatment difference); LSM – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; TRE – estymand zgodności leczenia (treatment-regimen estimand);

a) Raportowane przez autorów badania

b) populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, obejmująca populację ITT (safety analysis set)

Rysunek 10.
Zmiana masy ciała w populacji z PDB z badania SURMOUNT-1 w długim okresie obserwacji [23]



5.4.1.2. ODSETEK PACJENTÓW UZYSKUJĄCYCH WARTOŚCI DOCELOWE

Wyniki analizy pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 wskazują, iż stosowanie TZP (niezależnie od dawki) w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania redukcji masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$, a także $\geq 25\%$. Różnice względem PLC obserwowano zarówno w oszacowaniach TRE jak i EE (Tabela 31).

Tabela 31.
Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych w 176 tyg. w podgrupie PDB z badania SURMOUNT-1 [23]

Punkt końcowy	Docelowa wartość parametru	TZP Dawka (mg)	PLC n/N (%)	TZP vs PLC OR [95% CI] ^a	p
Estymand TRE					
Utrata masy ciała (%)	≥5% ^a	5	192/247 (78)	8,29 [5,57; 12,34]	bd
		10	222/262 (85)	13,18 [8,61; 20,18]	bd
		15	220/253 (87)	15,83 [10,1; 24,82]	bd
	≥10%	5	153/247 (62)	9,09 [5,97; 13,84]	bd
		10	197/262 (75)	16,93 [10,96; 26,15]	bd
		15	200/253 (79)	21,08 [13,44; 33,04]	bd
	≥15%	5	104/247 (42)	8,2 [4,95; 13,57]	bd
		10	160/262 (61)	17,68 [10,71; 29,21]	bd
		15	167/253 (66)	21,89 [13,17; 36,37]	bd
	≥20%	5	59/247 (24)	7,39 [3,78; 14,45]	bd
		10	126/262 (48)	21,81 [11,39; 41,8]	bd
		15	132/253 (52)	25,69 [13,38; 49,29]	bd
	≥25%	5	32/247 (13)	7,89 [3,02; 20,59]	bd
		10	89/262 (34)	27,27 [10,86; 68,48]	bd
		15	89/253 (35)	28,76 [11,44; 72,29]	bd
Estymand EE					
Utrata masy ciała (%)	≥5%	5	225/247 (91)	30,38 [18,12; 50,94]	bd
		10	241/262 (92)	34,09 [20,19; 57,56]	bd
		15	240/253 (95)	54,84 [29,44; 102,16]	bd
	≥10%	5	175/247 (71)	21,88 [13,49; 35,46]	bd
		10	210/262 (80)	36,35 [22,04; 59,94]	bd
		15	225/253 (89)	72,32 [41,36; 126,47]	bd
	≥15%	5	116/247 (47)	16,19 [8,95; 29,30]	bd
		10	176/262 (67)	37,42 [20,61; 67,95]	bd
		15	200/253 (79)	69 [37,22; 127,93]	bd
	≥20%	5	69/247 (28)	20,54 [8,13; 51,94]	bd
		10	126/262 (48)	49,1 [19,62; 122,89]	bd
		15	159/253 (63)	89,65 [36,7; 225,13]	bd
	≥25%	5	40/247 (16)	10,24 [3,97; 26,41]	bd
		10	86/262 (33)	25,90 [10,30; 65,09]	bd
		15	109/253 (43)	40,12 [16,00; 100,58]	bd

a) wartość n przeliczona na podstawie % i N, autorzy w badaniu obliczali % pacjentów przy użyciu reguły Rubina.

b) oszacowania własne

c) dostępne szczegółowe wartości % tj. 77,7% dla TZP 5 mg, 84,6 dla TZP 10 mg, 86,9 dla TZP 15 mg oraz 29,5 dla PLC

5.4.2. Parametry kardiometaboliczne

W podgrupie pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 w grupach stosujących TZP (dawki skumulowane) w porównaniu z PLC odnotowano istotną statystycznie poprawę parametrów kardiometabolicznych, takich jak: ciśnienie tętnicze krwi skurczowe i rozkurczowe, glikemia na czczo,

poziom HbA1c oraz wszystkich analizowanych składowych profilu lipidowego. W badaniu dla analizowanych parametrów prezentowano dane wyłącznie dla oszacowania EE (Tabela 32, Rysunek 11, Tabela 10).

Tabela 32.

Procentowa zmiana poziomu parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowych w 176 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 – estymand EE [23]

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI]	p ^b
Estymand EE								
Insulina na czczo (mIU/l)	176	5/10/15	762	-54,7 [-57,3; -52,1]	270	-23,3 [-32,4; -14,3]	-31,40 [-40,82; -21,98] ^a	bd
Trójglicerydy (mg/dl)	176	5/10/15	762	-32,4 [-34,6; -30,1]	270	-4,2 [-10,4; 2,0]	-28,20 [-34,80; -21,60] ^a	bd
nie-HDL (mg/dl)	176	5/10/15	762	-13,0 [-14,7; -11,3]	270	0,8 [-3,1; 4,6]	-13,80 [-18,01; -9,59] ^a	bd
HDL (mg/dl)	176	5/10/15	762	14,1 [2,3; 15,9]	270	2,5 [-0,7; 5,7]	11,60 [4,08; 19,12] ^a	bd
LDL (mg/dl)	176	5/10/15	762	-7,9 [-9,9; -5,8]	270	1,5 [-2,8; 5,9]	-9,40 [-14,21; -4,59] ^a	bd
Cholesterol całkowity (mg/dl)	176	5/10/15	762	-5,9 [-7,3; -4,6]	270	1,4 [-1,5; 4,3]	-7,30 [-10,50; -4,10] ^a	bd
VLDL (mg/dl)	176	5/10/15	762	-31,8 [-34,0; -29,5]	270	-3,4 [-9,5; 2,8]	-28,40 [-34,95; -21,85] ^a	bd
FFA (mg/dl)	176	5/10/15	762	-5,6 [-9,9; -1,3]	270	11,8 [1,6; 21,9]	-17,40 [-28,42; -6,38] ^a	bd
Glukoza na czczo (mg/dl)	176	5	247	-11,1 [-12,6; -9,6]	270	-0,5 [-2,2; 1,1]	-10,58 [-12,82; -8,35] ^d	<0,001
		10	262	-14,8 [-16,2; -13,4]			-14,25 [-16,43; -12,08] ^d	<0,001
		15	253	-14,5 [-15,9; -13,0]			-13,96 [-16,17; -11,75] ^d	<0,001
	193 ^c	5	247	-4,4 [-6,3; -2,4]	270	0,6 [-1,6; 2,8]	-5,0 [-7,9; -2,0]	bd
		10	262	-4,8 [-6,7; -2,8]			-5,4 [-8,3; -2,4]	bd
		15	253	-6,4 [-8,3; -4,5]			-7,0 [-10,0; -4,1]	bd
HbA1c (%)	176	5	247	-0,50 [-0,54; -0,45]	270	-0,14 [-0,19; -0,09]	-0,36 [-0,42; -0,29] ^d	<0,001
		10	262	-0,59 [-0,63; -0,54]			-0,44 [-0,51; -0,38] ^d	<0,001
		15	253	-0,65 [-0,69; -0,60]			-0,50 [-0,57; -0,44] ^d	<0,001
	193 ^c	5	247	-0,24 [-0,29; -0,19]	270	-0,07 [-0,13; -0,02]	-0,16 [-0,24; -0,09] ^b	bd
		10	262	-0,34 [-0,39; -0,29]			-0,26 [-0,34; -0,19] ^b	bd
		15	253	-0,32 [-0,37; -0,28]			-0,25 [-0,32; -0,18] ^b	bd
SBP (mmHg)	176	5/10/15	762	-7,6 [-8,6; -6,6]	270	0,7 [-1,2; 2,7]	-8,30 [-10,49; -6,11] ^a	bd
DBP (mmHg)	176	5/10/15	762	-4,8 [-5,5; -4,1]	270	-1,8 [-3,1; -0,5]	-3,00 [-4,48; -1,52] ^a	bd

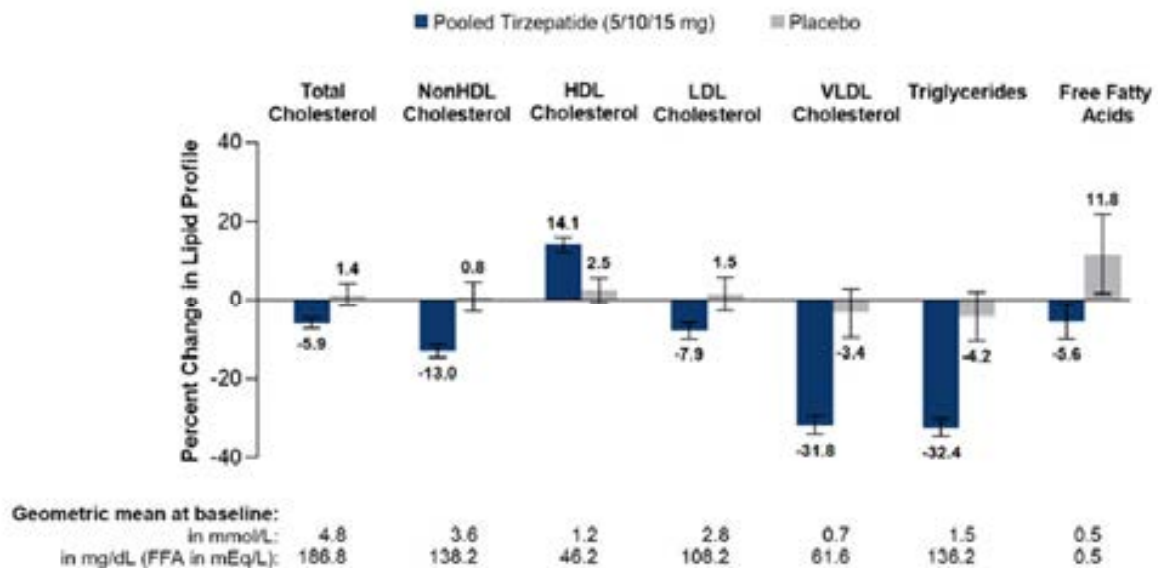
a) oszacowania własne

b) raportowane przez autorów badania

c) populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, obejmująca populację ITT (safety analysis set)

d) ETD – (end of treatment difference)

Rysunek 11.
Zmiana poziomu lipidów względem wartości wyjściowych w 176 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 – estymand EE [23]



Przedstawiono szacunki oparte na modelu.

5.4.3. Ryzyko wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową

W populacji pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 po 176-tygodniach leczenia w grupie TZP w porównaniu do grupy PLC istotnie statystycznie mniejsze było 10-letnie przewidywane ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych ($p < 0,0001$), w tym ASCVD i niewydolności serca (HF, *heart failure*), a także ryzyko rozwoju T2DM ($p < 0,001$) (Tabela 33, Rysunek 12, Rysunek 13). Co istotne terapia TZP wiązała się z wyższym odsetkiem pacjentów powracających do stanu normoglikemii w porównaniu do PLC. W 176 tyg. powrót do normoglikemii zaobserwowano u powyżej 90% pacjentów otrzymujących TZP oraz około 60% pacjentów otrzymujących PLC. Uzyskane efekty były trwałe i utrzymywały się do 193. tyg. tj. w czasie obejmującym 17-tygodniowy okres bez leczenia (Tabela 35, Rysunek 14, Rysunek 15).

W odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego (ASCVD) terapia TZP wiązała się z mniejszym odsetkiem pacjentów z pogorszeniem kategorii ryzyka oraz większym prawdopodobieństwem poprawy profilu ryzyka ASCVD względem PLC (Tabela 34).

Analiza w podgrupach zależnych od uzyskanej utraty masy ciała wykazała, iż TZP znacząco zwiększa szansę na powrót do normoglikemii zwłaszcza w połączeniu z istotną utratą masy ciała tj. $>5\%$. Zależność ta została zachowana również w przypadku niższej utraty masy ciała.

Tabela 33.

Zmiana średniego 10-letniego przewidywanego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową w badaniu SURMOUNT-1 [62]

Punkt końcowy	OI (tyg.)	Dawka (mg)	TZP		PLC		TZP vs PLC	
			N	LSM [95%CI]	N	LSM [95%CI]	LSMD [95%CI]*	p*
Estymand EE ^b								
10-letnie ryzyko wystąpienia ASCVD (%)	176 ^a	5	132	-4,6 [bd]	105	57,9 [bd]	-62,5 [bd]	<0,0001
		10	150	-7,5 [bd]			-65,4 [bd]	<0,0001
		15	143	-9,2 [bd]			-67,1 [bd]	<0,0001
	176 ^d	5	117	-3,7 [bd]	96	40,5 [bd]	-44,2 [bd]	<0,0001
		10	137	-6,3 [bd]			-46,8 [bd]	<0,0001
		15	122	-8,8 [bd]			-49,3 [bd]	<0,0001
10-letnie ryzyko wystąpienia HF (%)	176 ^d	5	87	-0,7 [bd]	63	56,3 [bd]	-57,0 [bd]	<0,0001
		10	82	1,6 [bd]			-54,7 [bd]	<0,0001
		15	83	-5,4 [bd]			-61,7 [bd]	<0,0001
10-letnie ryzyko wystąpienia CVD (%)	176 ^d	5	117	1,3 [bd]	96	43,8 [bd]	-42,5 [bd]	<0,0001
		10	137	-0,7 [bd]			-44,5 [bd]	<0,0001
		15	122	-2,4 [bd]			-46,2 [bd]	<0,0001
10-letnie ryzyko wystąpienia T2DM (%)	176	5	133	-17,0 [bd]	89	-4,3 [bd]	-12,7 [bd]	<0,0001
		10	157	-19,6 [bd]			-15,3 [bd]	<0,0001
		15	145	-19,5 [bd]			-15,2 [bd]	<0,0001

ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (atherosclerotic cardiovascular disease); HF – niewydolność serca (heart failure); CVD – choroba sercowo-naczyniowa (cardiovascular disease); T2DM – cukrzyca typu 2 (type 2 diabetes mellitus)

a) Raportowane przez autorów badania

b) na podstawie opisu metodyki analizy wyników w publikacji źródłowej przyjęto, iż zastosowano estymand EE

c) skala ryzyka ACC/AHA

d) skala ryzyka PREVENT

e) oszacowania własne

Tabela 34.

Odsetek pacjentów ze zmianą kategorii ryzyka ASCVD względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1 [17, 62]

Ocena ryzyka powstania choroby niedokrwiennej serca (CHN) w zależności od zmiany kategorii ryzyka ASCVD					
Zmiana kategorii ryzyka ASCVD	OI (tyg.)	TZP	PLC	TZP vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI] ^b	p ^a
Estymand EE ^c					
Poprawa	176 ^d	24/425 (6)	2/105 (2)	3,08 [0,72; 13,25] ^f	bd
Brak zmian		351/425 (83)	78/105 (74)	1,64 [0,99; 2,72]	bd
Pogorszenie		50/425 (12)	25/105 (24)	0,43 [0,26; 0,73]	bd
Poprawa	176 ^e	11/376 (3)	3/96 (3)	0,93 [0,26; 3,42] ^f	bd
Brak zmian		352/376 (94)	79/96 (82)	3,16 [1,62; 6,15]	bd
Pogorszenie		13/376 (3)	14/96 (15)	0,21 [0,10; 0,46]	bd

Poprawa – przejście z wyższej kategorii ryzyka do niższej w 176. tygodniu; Brak zmian – pozostanie w tej samej kategorii ryzyka na początku badania i w 176. tygodniu; Pogorszenie – przejście z niższej kategorii ryzyka do wyższej kategorii ryzyka w 176. tygodniu

a) Raportowane przez autorów badania

b) Oszacowania własne

c) na podstawie opisu metodyki analizy wyników w publikacji źródłowej przyjęto, iż zastosowano estymand EE

d) skala ryzyka ACC/AHA

e) skala ryzyka PREVENT

f) autorzy raportują skumulowany iloraz szans (cumulative OR) porównujący szansę uzyskania lepszego wyniku klinicznego u pacjentów leczonych TZP względem PLC dla kategorii „poprawa” vs „brak poprawy” lub „pogorszenie”, który wyniósł cOR = 2,4 [1,4; 4,0], p<0,001 dla skali ACC/AHA oraz cOR = 3,5 [1,6; 7,4], p=0,001 dla skali PREVENT.

Tabela 35.

Odsetek pacjentów z nowo rozpoznanym T2DM w podgrupie PDB z badania SURMOUNT-1 [23]

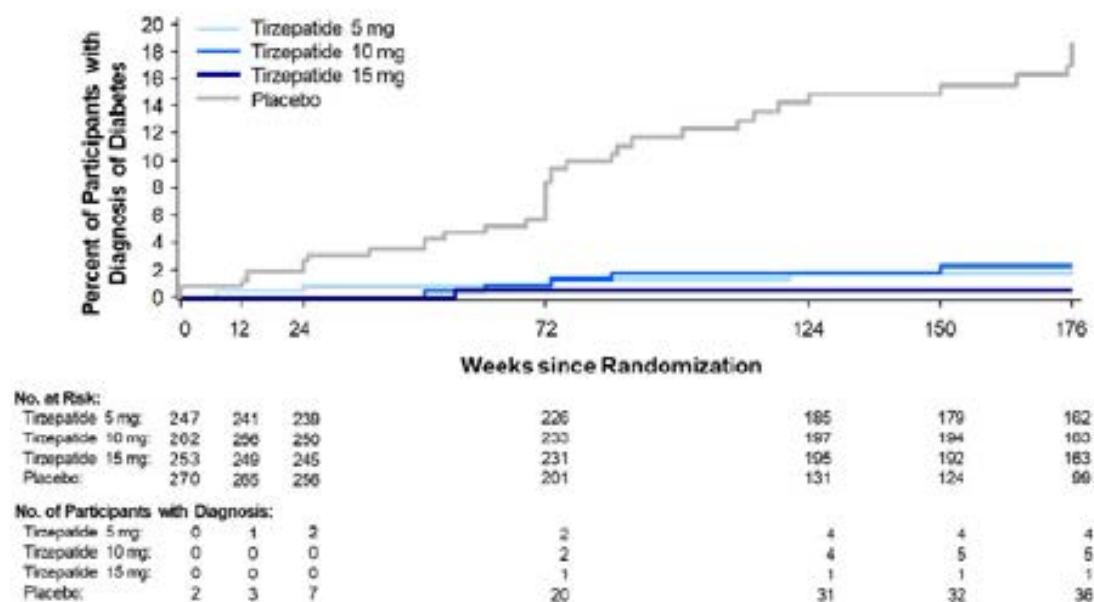
Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP		PLC	TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	n/N (%) ^a	n/N (%)	HR [95% CI] ^a	p
Estymand TRE						
T2DM (%)	176	5/10/15	10/762 (1)	36/270 (13)	0,07 [0,0; 0,1]	<0,001
	193 ^b	5/10/15	18/762 (2)	37/270 (14)	0,12 [0,1; 0,2]	<0,001
Estymand EE						
T2DM (%)	176	5/10/15	9/762 (1)	34/270 (13)	0,06 [0,03; 0,13]	<0,001

a) raportowane przez autorów

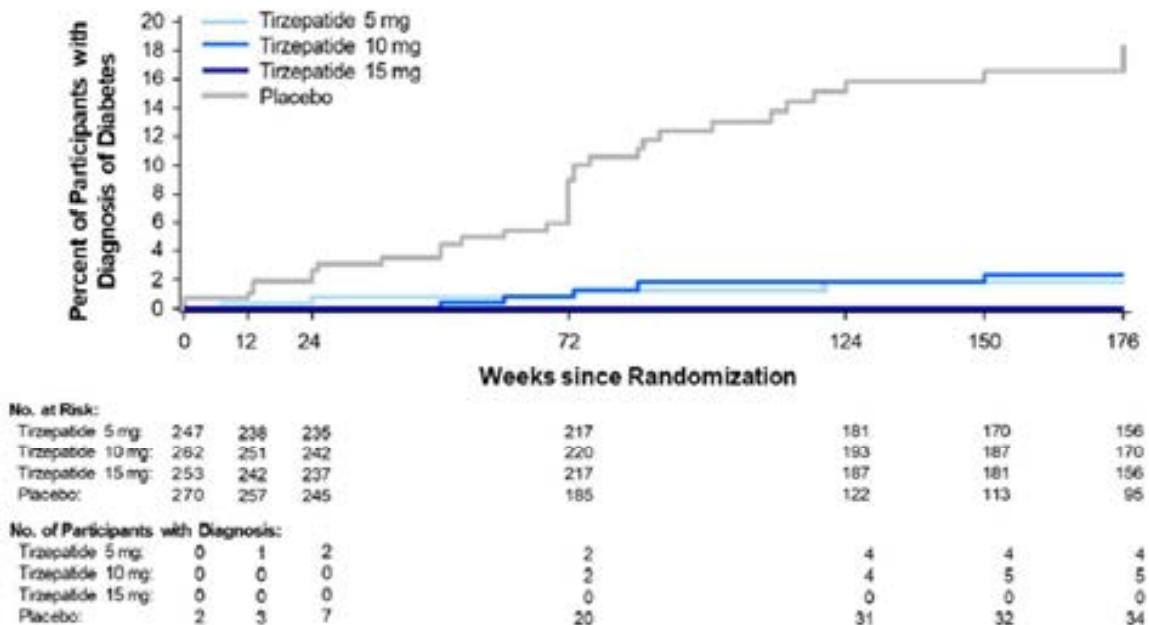
b) populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, obejmująca populację ITT (safety analysis set)

Rysunek 12.

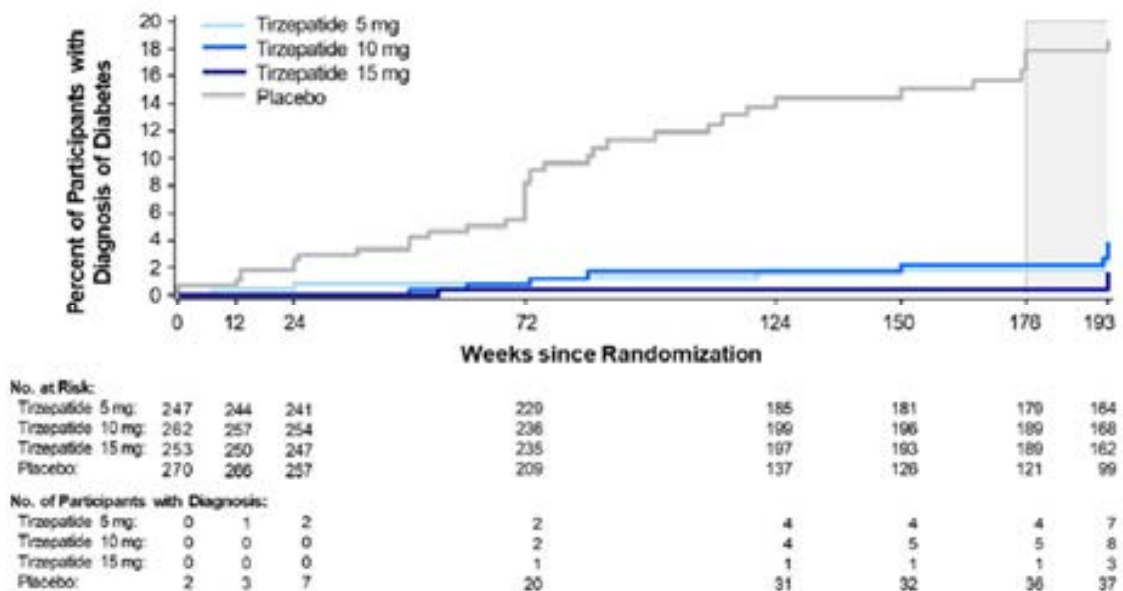
Skumulowane ryzyko rozwoju T2DM w 176 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 – estymand TRE [23]



Rysunek 13.
Skumulowana zapadalność na T2DM w 176 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 – estymand EE [23]

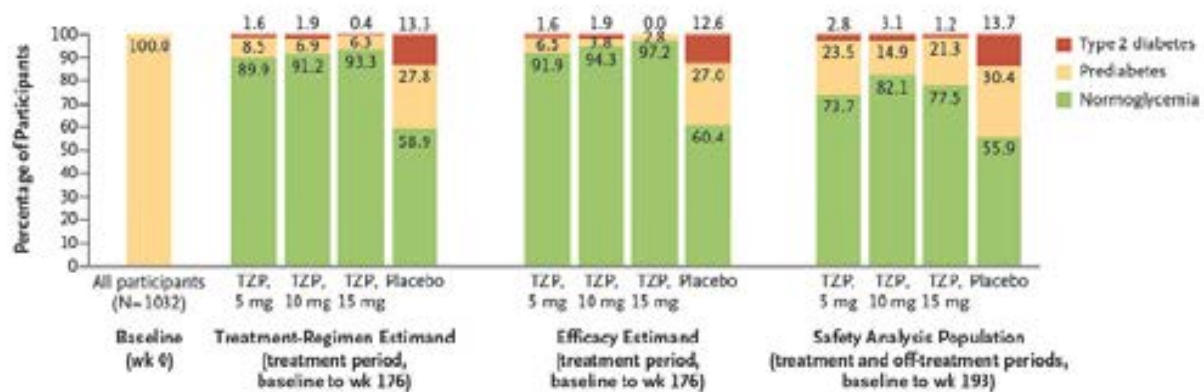


Rysunek 14.
Skumulowana zapadalność na T2DM w 193 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 – analiza bezpieczeństwa SAS [23]



Rysunek 15.

Zmiana stanu glikemicznego względem wartości wyjściowych w 176 tyg. i 193 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 [23]



5.4.4. Jakość życia

W podgrupie pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusze SF-36 oraz IWQOL-Lite-CT. Wykazano, że terapia TZP niezależnie od zastosowanej dawki wiąże się z poprawą jakości życia w stosunku do PLC we wszystkich ośmiu domenach SF-36 oraz wszystkich trzech wynikach IWQOL-Lite-CT (Tabela 36, Rysunek 16, Rysunek 17).

Tabela 36.

Ocena jakości życia w 176. tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 [23]

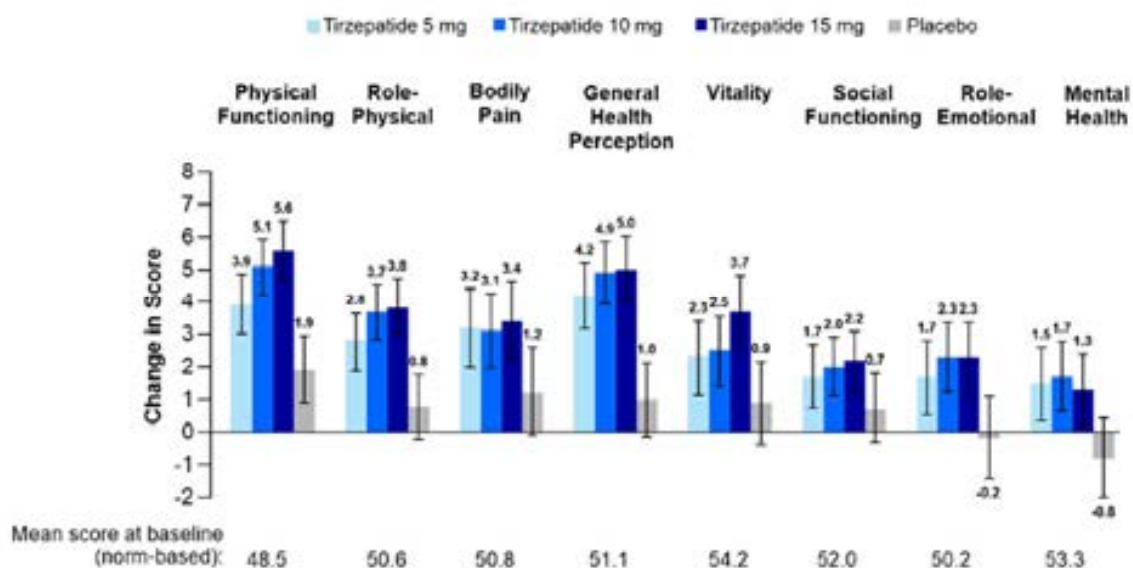
Domena		TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka [mg]	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI] ^a	p
Estymand TRE								
SF-36	Zdrowie fizyczne	5/10/15	762	4,4 [2,3; 6,4]	270	1,7 [0,0; 3,5]	2,6 [0,0; 5,3] ^b	bd
Estymand EE								
SF-36	Zdrowie fizyczne	5	247	3,9 [3,4; 4,4]	270	1,9 [0,9; 2,9]	2,00 [0,88; 3,12]	bd
		10	262	5,1 [4,2; 5,9]			3,20 [1,89; 4,51]	bd
		15	253	5,6 [4,7; 6,5]			3,70 [2,35; 5,05]	bd
		5/10/15	762	4,9 [4,4; 5,4]			3,00 [1,88; 4,12]	bd

a) obliczenia własne

b) raportowane przez autorów

Rysunek 16.

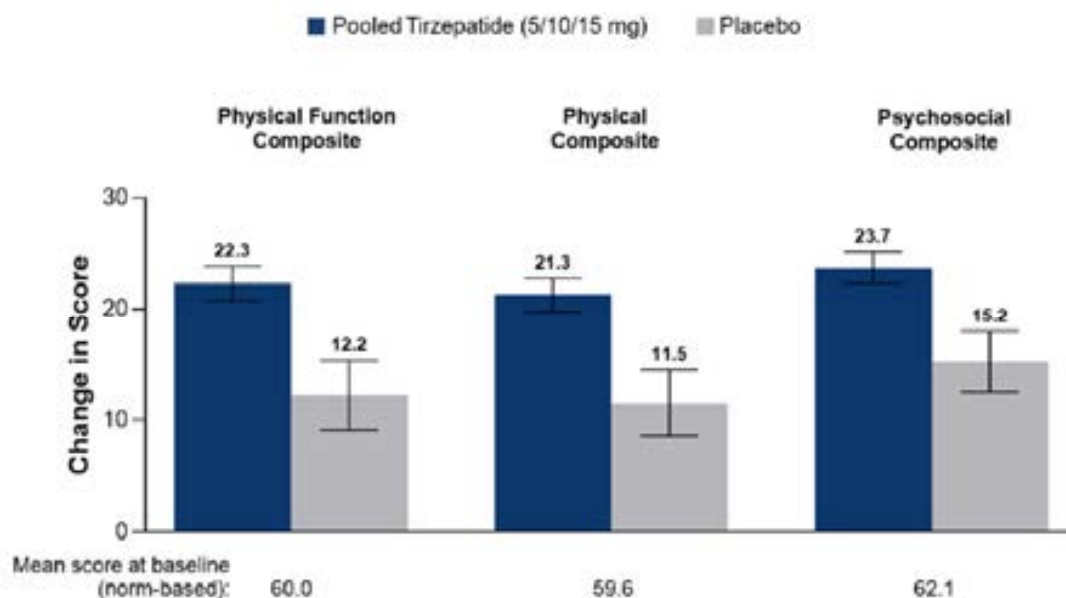
Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36 w domenach funkcji fizycznych w 176 tyg. u pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 – estymand EE [23]



Wartości przedstawiono jako średnia [95% CI].

Rysunek 17.

Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem IWQOL-Lite-CT dla wyniku złożonego w 176 tyg. u pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 – estymand EE [23]



Wartości przedstawiono jako średnia [95% CI].

5.4.5. Bezpieczeństwo

W analizie dodatkowej badania SURMOUNT-1 obejmującej podgrupę z PDB nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP i PLC pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym także ciężkich.

Najczęściej zgłaszano dolegliwości dotyczące COVID-19 oraz związane z układem pokarmowym (nudności, biegunka, zaparcia), które istotnie częściej raportowano w grupie TZP (niezależnie od dawki) niż w grupie PLC. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zdarzenia te miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia takie jak nudności i biegunka miały zazwyczaj przejściowy charakter i występowały głównie w okresie eskalacji dawki. W konsekwencji odsetek pacjentów przerywających terapię w grupach leczonych TZP mieścił się w przedziale 7-12% i był nieznacznie wyższy niż w grupie PLC (6%), przy czym istotne statystycznie różnice względem PLC odnotowano tylko dla najwyższej dawki (15 mg). Oznacza to, że profil bezpieczeństwa TZP można uznać za akceptowalny (Tabela 37).

Tabela 37.
Zdarzenia niepożądane raportowane w 193. tyg. w podgrupie pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 [23]

Działania niepożądane	TZP		PLC	TZP vs PLC		p
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH(T) [95% CI] ^a	
AE ogółem						
Ogółem ≥1	5	210/247 (85)	223/270 (83)	1,03 [0,95; 1,11]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd
	10	230/262 (88)		1,06 [0,99; 1,14]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd
	15	219/253 (87)		1,05 [0,97; 1,13]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
Ciężkie	5	31/247 (13)	32/270 (12)	1,06 [0,67; 1,68]	0,01 [-0,05; 0,06]	bd
	10	38/262 (15)		1,22 [0,79; 1,90]	0,03 [-0,03; 0,08]	bd
	15	34/253 (13)		1,13 [0,72; 1,78]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Zgon ^b	5	2/247 (1)	3/270 (1)	0,73 [0,12; 4,33]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd
	10	3/262 (1)		1,03 [0,21; 5,06]	0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
	15	2/253 (1)		0,71 [0,12; 4,22]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd
Prowadzące do zaprzestania terapii	5	18/247 (7)	16/270 (6)	1,23 [0,64; 2,36]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
	10	25/262 (10)		1,61 [0,88; 2,95]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd
	15	31/253 (12)		2,07 [1,16; 3,69]	NNH = 15 [8;71]	bd
AE szczególne występujące u ≥15% pacjentów						
Nudności	5	60/247 (24)	32/270 (12)	2,05 [1,38; 3,04]	NNH = 8 [5; 17]	bd
	10	86/262 (33)		2,77 [1,92; 4,00]	NNH = 4 [3; 7]	bd
	15	80/253 (32)		2,67 [1,84; 3,87]	NNH = 5 [3; 7]	bd
Biegunka	5	49/247 (20)	27/270 (10)	1,98 [1,28; 3,07]	NNH = 10 [6; 26]	bd
	10	75/262 (29)		2,86 [1,91; 4,29]	NNH = 5 [3; 8]	bd
	15	65/253 (26)		2,57 [1,70; 3,89]	NNH = 6 [4; 10]	bd
COVID-19	5	72/247 (29)	62/270 (23)	1,27 [0,95; 1,70]	0,06 [-0,01; 0,14]	bd
	10	79/262 (30)		1,31 [0,99; 1,75]	0,07 [-0,003; 0,15]	bd
	15	67/253 (26)		1,15 [0,85; 1,58]	0,04 [-0,04; 0,11]	bd

Działania niepożądane	TZP		PLC	TZP vs PLC		
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH(T) [95% CI]*	p
Zaparcia	5	46/247 (19)	22/270 (8)	2,29 [1,42; 3,69]	NNH = 9 [6; 21]	bd
	10	57/262 (22)		2,67 [1,68; 4,24]	NNH = 7 [5; 13]	bd
	15	40/253 (16)		1,94 [1,19; 3,17]	NNH = 13 [7; 47]	bd
AE szczególnego zainteresowania						
Zdarzenia wątrobowe*	5	1/247 (<1)	0/270 (0)	3,28 [0,13; 80,10]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
	10	1/262 (<1)		3,09 [0,13; 75,54]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
	15	1/253 (<1)		3,20 [0,13; 78,21]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Nowotwór	5	8/247 (3)	4/270 (1)	2,19 [0,67; 7,17]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
	10	4/262 (2)		1,03 [0,26; 4,08]	0,0005 [-0,02; 0,02]	bd
	15	6/253 (2)		1,60 [0,46; 5,61]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Zapalenie trzustki ^d	5	2/247 (1)	1/270 (<1)	2,19 [0,20; 23,96]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
	10	1/262 (<1)		1,03 [0,06; 16,39]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
	15	0/253 (0)		0,36 [0,01; 8,69]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) ^{de}	5	2/247 (1)	7/270 (3)	0,31 [0,07; 1,49]	-0,02 [-0,04; 0,004]	bd
	10	7/262 (3)		1,03 [0,37; 2,90]	0,001 [-0,03; 0,03]	bd
	15	2/253 (1)		0,30 [0,06; 1,45]	-0,02 [-0,04; 0,004]	bd
Zaburzenia czynności serca	5	3/247 (1)	1/270 (<1)	3,28 [0,34; 31,32]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	10	3/262 (1)		3,09 [0,32; 29,53]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	15	3/253 (1)		3,20 [0,34; 30,58]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Nowotwór złośliwy tarczycy lub hiperplazja komórek C ^f	5	0/247 (0)	1/270 (<1)	0,36 [0,01; 8,90]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
	10	0/262 (0)		0,34 [0,01; 8,39]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
	15	2/253 (1)		2,13 [0,19; 23,39]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Rak rdzeniasty tarczycy	5	0/247 (0)	0/270 (0)	nd	nd	bd
	10	0/262 (0)		nd	nd	bd
	15	0/253 (0)		nd	nd	bd
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe*	5	6/247 (2)	5/270 (2)	1,31 [0,41; 4,24]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	10	15/262 (6)		3,09 [1,14; 8,38]	NNH = 25 [14; 157]	bd
	15	6/253 (2)		1,28 [0,40; 4,14]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Choroby pęcherzyka żółciowego ^g	5	3/247 (1)	2/270 (1)	1,64 [0,28; 9,73]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
	10	10/262 (4)		5,15 [1,14; 23,29]	NNH = 32 [17; 184]	bd
	15	9/253 (4)		4,80 [1,05; 22,01]	NNH = 35 [18; 316]	bd
Zdarzenia nerkowe ^g	5	2/247 (1)	0/270 (0)	5,46 [0,26; 113,25]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	10	1/262 (<1)		3,09 [0,13; 75,54]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
	15	2/253 (1)		5,33 [0,26; 110,58]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Poważne zaburzenia depresyjne lub myśli samobójcze ^h	5	0/247 (0)	0/270 (0)	nd	nd	bd
	10	1/262 (<1)		3,09 [0,13; 75,54]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
	15	0/253 (0)		nd	nd	bd
Nadwrażliwość	5	0/247 (0)	0/270 (0)	nd	nd	bd
	10	2/262 (1)		5,15 [0,25; 106,81]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	15	1/253 (<1)		3,20 [0,13; 78,21]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Hipoglikemia (stężenie glukozy <54 mg/dl)	5	8/247 (3)	0/270 (0)	18,58 [1,08; 320,17]	NNH = 30 [17; 108]	bd
	10	6/262 (2)		13,40 [0,76; 236,59]	NNH = 43 [23; 289]	bd

Działania niepożądane	TZP		PLC	TZP vs PLC		
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH(T) [95% CI] ^a	p
	15	5/253 (2)		11,74 [0,65; 211,17]	NNH = 50 [26; 870]	bd

Zdarzenia niepożądane raportowano w 193 tygodniu obserwacji.

AE – zdarzenie niepożądane (adverse event) nd – nie dotyczy (0 vs 0)

a) Oszacowania własne

b) Wszystkie zgony oceniano przez zewnętrzną komisję lekarską, która ustalała, czy zgon miał podłoże sercowo-naczyniowe.

c) sklasyfikowane jako ciężkie lub poważne

d) potwierdzone orzeczeniem.

e) Odnotowano cztery zgony (w tym: liczne obrażenia, COVID-19, ostra niewydolność serca oraz udar mózgu) uznano za mające nieokreśloną przyczynę i udokumentowano je jako poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, major adverse cardiovascular events).

f) Zgłoszonym nowotworem złośliwym tarczycy był rak brodawkowaty.

5.5. Efektywność rzeczywista terapii (RWD)

Skuteczność TZP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniano w jednym badaniu (Wu 2025), przeprowadzonym w populacji pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (OSA) i otyłością, w porównaniu z leczeniem opartym wyłącznie na modyfikacji stylu życia (SOC).

Stosowanie TZP wiązało się z istotnie statystycznie niższą śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny oraz niższą częstością poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), a także z redukcją ryzyka poważnych zdarzeń nerkowych (MAKE) w porównaniu z SOC (Tabela 38).

Wyniki były spójne w analizach podgrup. Przewagę TZP nad SOC potwierdzono zarówno wśród pacjentów z BMI 30–<40 kg/m², jak i ≥40 kg/m², a także w populacji bez cukrzycy typu 2 (Rysunek 18, Rysunek 19, Rysunek 20).

Analiza przeżycia wykazała niższą skumulowaną częstość zgonów w grupie TZP w porównaniu z SOC (p<0,001) (Rysunek 21 Tabela 21).

Tabela 38.

Wyniki badania z rzeczywistej praktyki klinicznej – Wu 2025 [87]

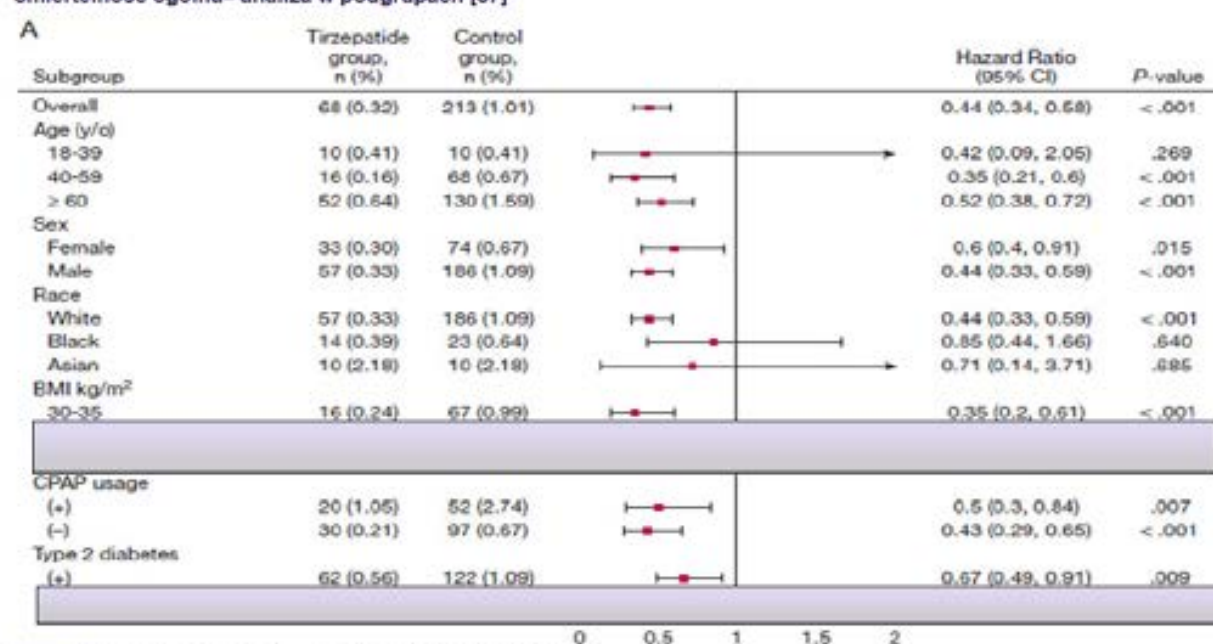
Punkt końcowy	TZP (N = 21 150)				SOC (N = 21 150)		TZP vs SOC	
	Dawka (mg) ^a	N zdarzeń	Częstość zdarzeń / 100 osobolat	N zdarzeń	Częstość zdarzeń / 100 osobolat	NNT [95% CI] ^b	HR [95% CI] ^b	p ^b
Śmiertelność ogólna	bd	68	0,41	213	1,15	146 [120; 189]	0,44 [0,34; 0,58]	<0,001
MACE	bd	226	1,38	443	2,38	98 [80; 127]	0,73 [0,62; 0,86]	<0,001
MAKE	bd	107	0,65	350	1,88	88 [75; 106]	0,43 [0,34; 0,53]	<0,001

MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (major adverse cardiovascular events), MAKE – poważne zdarzenia nerkowe (major adverse kidney events)

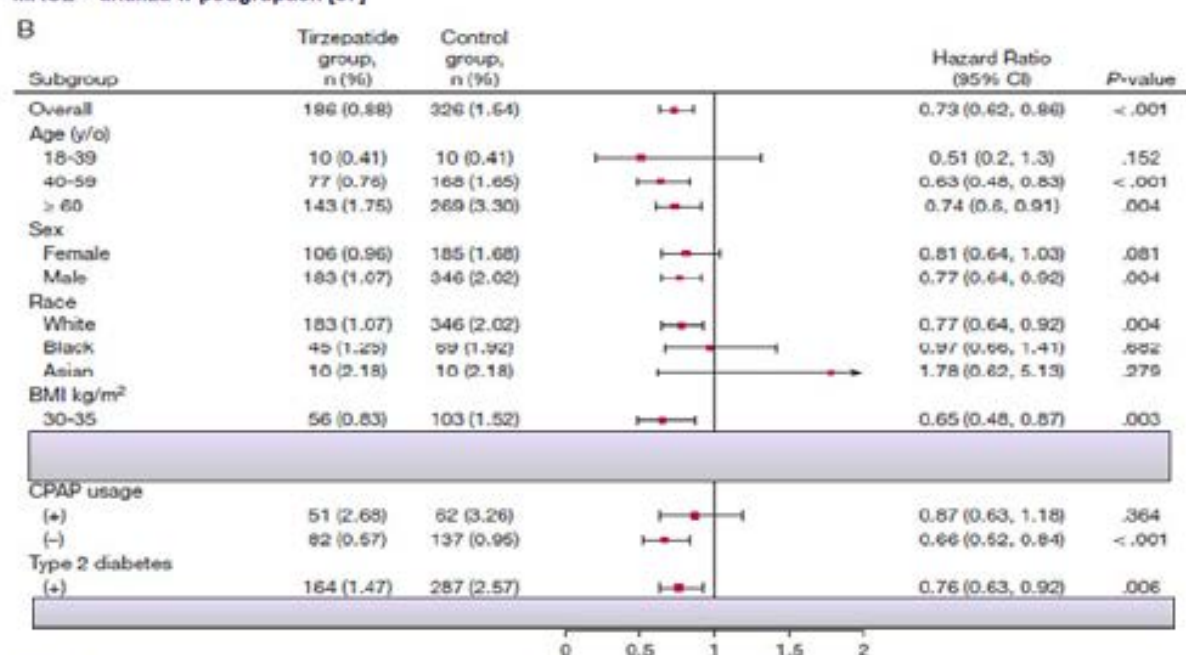
a) TZP podawano w ramach standardowej praktyki klinicznej, tj. pacjenci przyjmowali dawki przepisane im przez lekarzy, w związku z tym należy przyjąć, że były one zgodne ze standardem postępowania;

b) raportowane przez autorów badania.

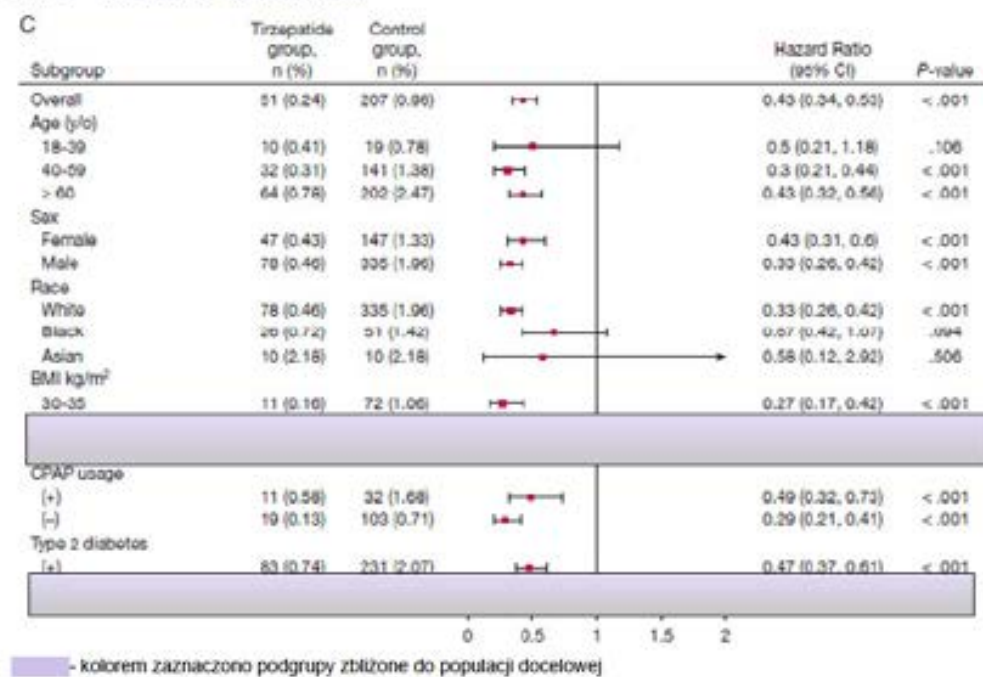
Rysunek 18.
Śmiertelność ogólna – analiza w podgrupach [87]



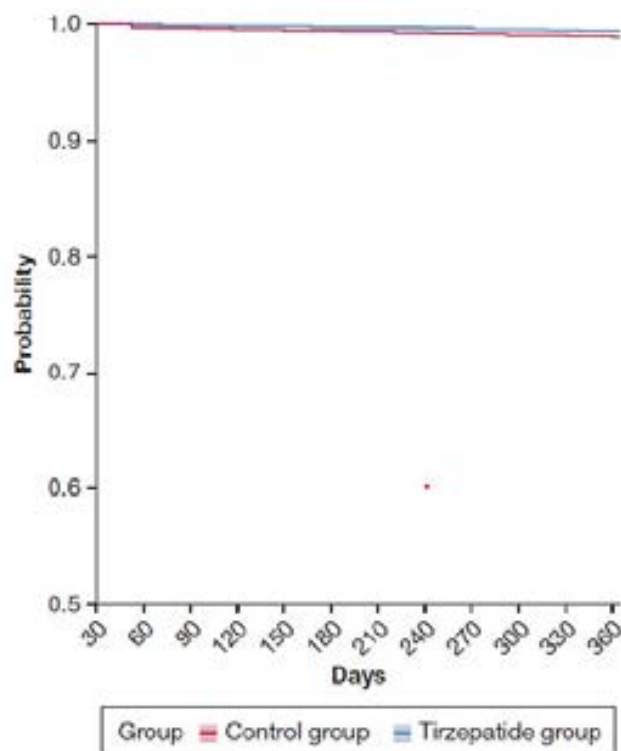
Rysunek 19.
MACE – analiza w podgrupach [87]



Rysunek 20.
MAKE – analiza w podgrupach [87]



Rysunek 21.
Wykres Kaplana-Meiera dla analizy przeżycia dla TZP względem SOC – badanie Wu 2025 [87]



6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W celu poszerzenia danych z zakresu profilu bezpieczeństwa tirzepatydu dokonano przeszukania stron internetowych agencji ds. leków, które na bieżąco monitorują bezpieczeństwo produktów leczniczych. Poszukiwano alertów i komunikaty bezpieczeństwa, analizowano liczbę zgłoszonych działań niepożądanych w bazie WHO, a także opisano ostrzeżenia zawarte w ChPL. Ostatniego przeszukania dokonano 14.05.2026 r.

6.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach niniejszego rozdziału przeszukano alerty i komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania TZP opublikowane na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

URPL

Na stronie URPL nie zidentyfikowano dokumentów, w których zawarto informacje o bezpieczeństwie stosowania tirzepatydu.

EMA

EMA przedstawiła dokument, w którym podczas rutynowych działań zidentyfikowała przypadki aspiracji treści żołądkowej oraz zachłystowego zapalenia płuc wśród leków, będących agonistami receptora GLP-1, w tym tirzepatydu [104]. Ponadto, w trakcie weryfikacji znajduje się sygnał interakcji tirzepatydu z warfaryną i pochodnymi kumaryny, skutkujący obniżeniem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, mogący prowadzić do zwiększenia ryzyka zakrzepicy, w związku z czym zobowiązano producenta do dostarczenia dodatkowych danych [105].

FDA

W materiałach odnalezionych na stronie FDA wymieniono produkt leczniczy Mounjaro jako jeden z leków zgłoszonych w systemie FAERS (*FDA Adverse Reporting System*) z powodu potencjalnej możliwości wywoływania przez tirzepatyd niedrożności jelit, łysienia, aspiracji, myśli samobójczych, dysytezji oraz niearterytycznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION) [106–109]. Po szczegółowej analizie zgłoszeń dotyczących myśli lub działań samobójczych, wstępna

analiza FDA wykazała, że dane ze zgłoszeń nie wykazują jednoznacznego związku między stosowaniem agonistów GLP-1 a myślami lub działaniami samobójczymi [110]. Natomiast w związku z sygnałami dotyczącymi niedrożności jelit i zaklinowania mas kałowych FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych [111]. FDA informuje również o aktualizacji w lipcu 2023 r. charakterystyki produktu leczniczego Mounjaro w sekcji „Przeciwwskazania”, „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, które uzupełniono o treść dotyczącą możliwości wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego. Dodano również nowy podrozdział „Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu”, w którym zawarto informację o możliwości wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego. Zaznaczono, jednak że powyższy wpis został sformułowany na podstawie dobrowolnie zgłaszanych zdarzeń, o niepewnej liczebności, co utrudnia wiarygodne ocenę częstości wymienionych działań niepożądanych, bądź ocenę ich związku z ekspozycją na lek [112].

Oprócz powyższego, na stronie FDA opublikowano podsumowanie z międzyrządowego spotkania, podczas którego FDA przedstawiła pisma informujące podmioty odpowiedzialne o zidentyfikowanych na rynku produktach zawierających, m.in. tirzepatyd, które nie zostały zatwierdzone do obrotu lub były błędnie oznaczone [113]. Ponadto FDA na swoich stronach opublikowała także listy ostrzegawcze skierowane do podmiotów oferujących sprzedaż tirzepatyd (innych niż podmiot odpowiedzialny leku), które dotyczyły m.in. przekazywania nieprawdziwych informacji o leku, nieprawidłowego oznakowania a także nieprawidłowości związanych z obrotem tym lekiem [114–116].

Tabela 39.
Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania tirzepatyd

Substancja czynna	Komunikat	Instytucja	Rok	Ref.
Tirzepatyd	Zgłoszenie przypadków aspiracji i zachłystowego zapalenia płuc (dotyczy agonistów GLP-1).	EMA	2023	[104]
	Ryzyko wystąpienia niedrożności jelit oraz nadwrażliwości (w charakterystyce produktu leczniczego uzupełniono informacje na temat ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji oraz obrzęku naczynioruchowego)	FDA	2022/2023	[106, 112]
	Ryzyko dysestezji.	FDA	2024	[108]
	Ryzyko wystąpienia łysienia, aspiracji oraz myśli samobójczych.	FDA	2023/2026	[107, 110]
	Ryzyko występowania myśli samobójczych (dotyczy wybranych leków stosowanych w leczeniu T2DM oraz otyłości, w tym agonistów GLP-1).	FDA	2024	[117]
	Nieprawidłowości związane z obrotem lekiem na rynku przez inne podmioty niż podmiot odpowiedzialny (np. błędne oznaczenia, fałszywe informacje nt. leku)	FDA	2024	[114–116, 118]
	Ryzyko wystąpienia niearterytywnej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). (dotyczy agonistów GLP-1).	FDA	2024	[109]
	Interakcja leku z warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny prowadząca do zmniejszenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego	EMA	2025	[105]
	Niedrożność jelit i zaklinowanie mas kałowych (dotyczy agonistów GLP-1)	FDA	2025	[111]

6.2. Raportowane działania niepożądane

W poniższej tabeli (Tabela 40) przedstawiono zgłoszone do bazy WHO działania niepożądane (ADR; *adverse drug reaction*) związane ze stosowaniem TZP. Według informacji podanej na stronie internetowej WHO odnotowano łącznie 200 647 ADR dla TZP (lata 2019–2026).

Tabela 40.
Działania niepożądane raportowane w bazie WHO (VigiBase), stan na dzień 14.05.2026 r.

Kategoria	TZP (2019–2026)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	503
Zaburzenia sercowe	2 341
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	52
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	838
Zaburzenia endokrynologiczne	460
Choroby oczu	3 438
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	81 823
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	64 138
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	2 460
Zaburzenia układu odporności	1 912
Zakażenia i zarażenia	4 054
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	58 362
Badania laboratoryjne	13 141
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	8 973
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 948
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	962
Zaburzenia układu nerwowego	19 071
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	293
Problemy z produktem	734
Zaburzenia psychiczne	6 351
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	1 830
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	1 530
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 086
Choroby skóry i tkanki podskórnej	8 948
Okoliczności społeczne	265
Procedury chirurgiczne i medyczne	561
Choroby naczyniowe	1 699

6.3. Ostrzeżenia zawarte w ChPL

W tabeli poniżej (Tabela 41) zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego dla tirzepatydu.

Tabela 41.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, zawarte w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) dla tirzepatyd [119]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
Ostre zapalenie trzustki W związku z brakiem badań TZP u pacjentów po przebytych zapaleniu trzustki należy zachować ostrożność w jego stosowaniu. U pacjentów leczonych TZP zgłaszano występowanie ostrego zapalenia trzustki, dlatego w razie podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania TZP, a w razie potwierdzenia rozpoznania zapalenia trzustki nie należy wznowiać podawania leku. Hipoglikemia U pacjentów przyjmujących TZP w skojarzeniu z lekiem pobudzającym wydzielanie insuliny (np. pochodną sulfonilomocznika) lub z insuliną możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko to można obniżyć zmniejszając dawkę insuliny lub leku pobudzającego wydzielanie insuliny. Działania dotyczące układu pokarmowego Stosowanie TZP może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki. Działania te mogą prowadzić do odwodnienia, które może spowodować pogorszenie czynności nerek, z ostrą niewydolnością nerek włącznie. Ciężka choroba układu pokarmowego Nie przeprowadzono badań TZP u pacjentów z ciężką chorobą układu pokarmowego, w tym z ciężkim porażeniem żołądka, należy więc zachować ostrożność stosując go u tych pacjentów. Retinopatia cukrzycowa Nie przeprowadzono badań TZP u pacjentów z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową wymagającą natychmiastowego leczenia, retinopatią proliferacyjną lub cukrzycowym obrzękiem plamki i należy zachować ostrożność stosując go u tych pacjentów. Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub sedacji głębokiej należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka. Zawartość sodu Produkt leczniczy TZP zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) w jednej dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Zawartość alkoholu benzyłowego Produkt leczniczy zawiera 5,4 mg alkoholu benzyłowego w każdej dawce 0,6 ml Mounjaro KwikPen.

7. Opracowania wtórne

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono łącznie 25 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa agonistów receptora GLP-1, w tym tirzepatydu u pacjentów z nadwagą lub otyłością (bez cukrzycy).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych wraz z najważniejszymi wnioskami (Tabela 42). Natomiast szczegółowa ocena wiarygodności wg AMSTAR II została zamieszczona w Aneksie (Rozdz. A.2.3).

Tabela 42.
Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej

Akronim badania	Metodyka i cel przeglądu	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski
Alkhezi 2023 [48]	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia analogami GLP-1 pacjentów z nadwagą lub otyłością (bez cukrzycy), Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy (~12 300), Przeszukane źródła informacji: Embase, MEDLINE, Data przeszukania: do VI 2022 r., Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza sieciowa), Liczba włączonych badań: 7 badań RCT, Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• TZP 10 lub 15 mg/tydz., • LIR 3 mg/dobę, • SEM 0,4 mg/dobę, • SEM 2,4 mg/tydz., • PLC	• TZP 10/15 mg/tydz. charakteryzował się większą redukcją masy ciała niż SEM 2,4 mg/tydz., SEM 0,4 mg/dobę oraz LIR 3 mg/dobę. • Nie stwierdzono różnic pomiędzy TZP oraz SEM stosowanym raz w tyg. w zakresie redukcji masy ciała, natomiast stosowanie obu terapii wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą redukcji masy ciała ≥ 5-20% w porównaniu do LIR. • Stosowanie analogów GLP-1 wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego w porównaniu do PLC, przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi analogami GLP-1. • Wg autorów przeglądu, pomimo, iż wszystkie analogi GLP-1 przyczyniają się do znaczącej redukcji masy ciała, TZP wyróżnia się lepszą skutecznością przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa.
Ansari 2024 [49]	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa analogów GLP-1 u pacjentów z otyłością (bez cukrzycy), Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z otyłością, bez cukrzycy (10 638), Przeszukane źródła informacji: Scopus, PubMed, CENTRAL, clinicaltrials.gov, Data przeszukania: od I 2000 r. do IX 2023 r., Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 15 badań RCT, Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• TZP 5 mg, • LIR 3 mg, • SEM 0,4 mg lub 2,4 mg, • EXE 10 lub 20 µg, • orforglipron 24 mg, • PLC	• Zastosowanie analogów GLP-1 prowadzi do znaczącej redukcji masy ciała i wskaźnika BMI, zmniejszenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a także redukcji wartości parametrów opisujących profil lipidowy. • TZP jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie redukcji masy ciała. • Stosowanie analogów GLP-1 wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego.
Cerchi 2025 [88]	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP w kontroli masy ciała u pacjentów z lub bez cukrzycy Populacja docelowa (n pacjentów): dorośli pacjenci z cukrzycą ($\text{BMI} \geq 23 \text{ kg/m}^2$) lub bez cukrzycy ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) (6 641), Przeszukane źródła informacji: MEDLINE, Embase, Cochrane Library Data przeszukania: do 27 VIII 2024 r. Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 10 badań RCT Ocena w skali AMSTAR: niska	• TZP 5, 10, 15 mg • PLC	• Terapia TZP wiązała się z istotną statystycznie i klinicznie redukcją masy ciała względem PLC, szczególnie u pacjentów bez cukrzycy z nadwagą lub otyłością • Skuteczność terapii wzrastała wraz ze zwiększeniem dawki TZP, bez istotnego pogorszenia profilu bezpieczeństwa. • Profil bezpieczeństwa TZP uznano za akceptowalny zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i bez cukrzycy.
de Oliveira Almeida 2024 [50]	Cel przeglądu: ocena wpływu leczenia analogami GLP-1 pacjentów z otyłością (bez cukrzycy) na ryzyko sercowo-naczyniowe, Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z otyłością, bez cukrzycy (30 512),	• TZP 5, 10, 15 mg/tydz. • SEM 2,4 mg/tydz. lub 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 50 mg/dobę, • LIR 1,2; 1,8; 2,4; 3,0 mg/dobę lub 3,0 mg/tydz.,	• Zastosowanie analogów GLP-1, w tym TZP, w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie obniżeniem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego. • Największą redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odnotowano

Akronim badania	Metodyka i cel przeglądu	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski
	Przeszukane źródła informacji: PubMed, Cochrane Library, Embase, Data przeszukania: do 5 XI 2023 r., Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza), Liczba włączonych badań: 13 badań RCT, Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	PLC	- podczas terapii TZP. - Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analogami GLP-1 a PLC w zakresie ryzyka niestabilnej dławicy piersiowej, udaru mózgu, migotania przedsionków i zakrzepicy żył głębokich
Dutta 2024 [51]	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP u pacjentów z otyłością (bez cukrzycy) w porównaniu z PLC, Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z otyłością, bez cukrzycy (1 852), Przeszukane źródła informacji: MEDLINE (PubMed), Scopus, Google Scholar, CENTRAL, clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, Data przeszukania: do XII 2023 r., Metodyka przeglądu: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 2 badania RCT, Ocena w skali AMSTAR: niska	- TZP 15 mg, - PLC	- Terapia z zastosowaniem TZP wiązała się z istotnie statystycznie większą redukcją oraz wzrostem odsetka pacjentów, u których odnotowano redukcję masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$ oraz $\geq 25\%$ w porównaniu do PLC. Obserwowano poprawę parametrów glikemicznych i kardiometabolicznych. - Zastosowanie TZP wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego ze strony układu pokarmowego.
Dutta 2025 [89]	Cele przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii opartych na agonistach receptora GLP-1 Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z obturacyjnym bezdechem sennym (937) Przeszukane źródła informacji: MEDLINE (PubMed), Embase (via Ovid SP), Cochrane Central Register of controlled trials (CENTRAL), ctri.nic.in, clinicaltrials.gov, global health, Google Scholar Data przeszukania: do VI 2024 r. Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 4 badania RCT Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP - LIR - PLC	- U osób leczonych TZP odnotowano istotnie statystycznie spadek wskaźnika AHI oraz większy odsetek uczestników osiągających AHI < 5 zdarzeń/h lub AHI 5–14 zdarzeń/h przy wyniku ≤ 10 w skali ESS w porównaniu z PLC - Procentowa redukcja masy ciała była istotnie większa w przypadku terapii opartych na agonistach receptora GLP-1 w porównaniu z PLC - Terapie oparte na agonistach GLP-1 wiązały się z istotnym obniżeniem ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego w porównaniu z PLC - Stosowanie agonistów GLP-1 wiązało się z istotnie większą częstością zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia) w porównaniu z PLC, przy czym nie odnotowano różnic pomiędzy TZP i LIRA - Częstość występowania depresji/sklonności samobójczych oraz ciężkiej hipoglikemii była podobna u pacjentów stosujących TZP w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC
Ghusn 2024 [52]	Cel przeglądu: ocena bezpieczeństwa leczenia analogami GLP-1 u pacjentów z nadwagą / otyłością Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci leczenia analogami GLP-1 (bd) Przeszukane źródła informacji: MEDLINE (PubMed), Scopus, Google Scholar, Embase, Data przeszukania: do 1 XII 2023 r., Metodyka przeglądu: jakościowa, Liczba włączonych badań: bd, Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP - SEM - LIR	- GLP-1 RA tj. TZP, LIR, SEM przyczyniają się do znacznej redukcji masy ciała, przy czym TZP jest najskuteczniejszy. - TZP w porównaniu do PLC, wykazuje poprawę glikemii oraz parametrów lipidowych. - Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych dla TZP miała charakter łagodny do umiarkowanego i występowała głównie w okresie eskalacji dawki (pierwsze 8–16 tyg.) - Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy TZP a PLC w zakresie zdrowia psychicznego (np. zaburzenia psychiczne, depresja, zachowania samobójcze)
Ismail 2025 [90]	Cel przeglądu: ocena występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego	- TZP - Orforglipron	Stosowanie wszystkich ocenianych agonistów receptora GLP-1 było związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu

Akronim badania	Metodyka i cel przeglądu	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski
	związanych ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1 u pacjentów bez cukrzycy z nadwagą lub otyłością Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci bez cukrzycy z nadwagą lub otyłością (33 354), Przeszukane źródła informacji: PubMed, EMBASE, referencje włączonych badań Data przeszukania: 20 XII 2023 Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza sieciowa) Liczba włączonych badań: 39 badań RCT Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• Cagrilinityd • SEM • LIR • EXE	• pokarmowego u pacjentów bez cukrzycy, z nadwagą lub otyłością • Nudności, wymioty, biegunka oraz zaparcia należały do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych
Kamrul-Hasan 2025 [93]	Cel przeglądu: ocena ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów z/bez cukrzycy stosujących TZP Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci otrzymujący TZP w grupie interwencyjnej oraz PLC lub dowolny aktywny lek porównawczy w grupie kontrolnej (13 761), Przeszukane źródła informacji: MEDLINE (via PubMed), Scopus, Cochrane Central Register, ClinicalTrials.gov; ponadto uwzględniono przegląd piśmiennictwa cytowanego w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, a także odpowiednich czasopism naukowych Data przeszukania: 20 VI 2024 Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 13 badań RCT Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• TZP • PLC • DULA • SEMA • Insulina (degludec, lispro, glargine,)	• Stosowanie TZP w randomizowanych badaniach klinicznych nie zwiększało ogólnego ani specyficznego ryzyka nowotworów • Grupy otrzymujące TZP oraz łączna grupa kontrolna wykazywały takie same ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek nowotworu zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i bez niej • Całkowite ryzyko nowotworów było porównywalne dla różnych dawek TZP w odniesieniu do grup kontrolnych, jedynie dawka 10 mg wiązała się z niższym ryzykiem nowotworów niż PLC
Kamarullah 2025 [91]	Cel przeglądu: ocena wpływu agonistów GLP-1 oraz GIP na ryzyko MACE, związku z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz bezpieczeństwa terapii Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z otyłością (BMI$\geq$30 kg/m² lub BMI$\geq$27 kg/m² ze współistniejącymi chorobami związanymi z masą ciała), bez cukrzycy (29 810) Przeszukane źródła informacji: PubMed, Europe PMC, Science Direct, Cochrane, ClinicalTrials.gov, referencje włączonych badań oraz przeglądów Data przeszukania: do 30 IX 2024 r. Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 11 badań RCT Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• TZP 5, 10, 15 mg, • LIR 3 mg • SEM 1,7, 2,4 mg • PLC	• Agoniści inkretynowi wykazują korzystny wpływ zarówno na redukcję ryzyka MACE, jak i na poprawę klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, u pacjentów z otyłością i bez cukrzycy. • Największy łączny efekt terapeutyczny obserwuje się dla TZP, następnie SEM i LIR • Terapia TZP wykazywała większy łączny efekt w zakresie poprawy parametrów lipidowych w porównaniu z agonistami GLP-1 RA
Kassaga 2025 [92]	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP u pacjentów z otyłością, bez cukrzycy, obejmująca wpływ na masę ciała, parametry kardiometaboliczne oraz jakość życia Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z	• TZP 5, 10, 15 mg, • PLC	• Terapia TZP u pacjentów z otyłością bez cukrzycy powodowała istotną, zależną od dawki redukcję masy ciała oraz poprawę parametrów antropometrycznych. • Leczenie TZP wiązało się z poprawą jakości życia oraz większym odsetkiem pacjentów osiągających klinicznie istotną utratę masy ciała

Akronim badania	Metodyka i cel przeglądu	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski
	otyłością (BMI ≥ 30 kg/m ² lub diagnoza kliniczna), bez cukrzycy (3 553) Przeszukane źródła informacji: PubMed, Cochrane CENTRAL, ClinicalTrials.gov, referencje włączonych badań Data przeszukania: od 01 I 2020 do 25 IV 2025 r. Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 4 badania RCT Ocena w skali AMSTAR: Krytycznie niska		Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, mimo częstszego występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.
Liu 2024 [53]	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia TZP pacjentów z nadwagą lub otyłością (bez cukrzycy), względem z PLC, Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy (3 901), Przeszukane źródła informacji: PubMed, Embase, Cochrane Library, Data przeszukania: 18 I 2024 r., Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza), Liczba włączonych badań: 3 badania RCT, Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP 5, 10, 15 mg, - PLC	- Stosowanie TZP wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem odsetka pacjentów osiągających docelową redukcję masy ciała, średnią redukcję masy ciała, redukcję BMI, redukcję obwodu talii oraz redukcję ciśnienia krwi względem PLC. - Stosowanie TZP wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem szansy wystąpienia nudności, wymiotów oraz biegunki w porównaniu do PLC.
Liu 2025 [94]	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków wieloreceptorowych stosowanych u pacjentów z nadwagą lub otyłością, niezależnie od współwystępowania T2DM Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z otyłością lub nadwagą, niezależnie od T2DM (9 165) Przeszukane źródła informacji: PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL, Web of Science, CNKI, WanFang Data przeszukania: 12 V 2024 r. Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 24 badania RCT Ocena w skali AMSTAR: niska	- TZP - Efinopegdutyd - Relatrutyd - Survodutyd - Mazdutyd - AMG133:20	- Leki wieloreceptorowe wiązały się z istotną redukcją masy ciała oraz obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego względem PLC u pacjentów z nadwagą lub otyłością, zarówno z T2DM, jak i bez T2DM - TZP i relatrutyd wiązały się z największą redukcją masy ciała - TZP najskuteczniej obniżał skurczowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadwagą lub otyłością bez T2DM - Większą skuteczność leczenia w zakresie redukcji masy ciała oraz obniżenia ciśnienia tętniczego odnotowano u pacjentów bez T2DM niż u pacjentów z T2DM - TZP charakteryzował się najkorzystniejszym profilem bezpieczeństwa - Żadna z ocenianych terapii nie zwiększała częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych względem PLC
Lobkovich 2024 [54]	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia analogami GLP-1 pacjentów z nadwagą lub otyłością (bez cukrzycy), Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy (bd), Przeszukane źródła informacji: PubMed (MEDLINE), Embase, Scopus, Data przeszukania: do VI 2023 r., Rodzaj analizy: ilościowa Liczba włączonych badań: 15 badań RCT, Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP 5, 10 lub 15 mg, - SEM 2,4 mg, - LIR 1,2; 1,8; 2,4; 3,0 mg - PLC	- Wszystkie analogi inkretynowe wykazywały przewagę nad PLC w zakresie kontroli masy ciała w analizowanej populacji. - W przypadku TZP odnotowano największą spośród wszystkich analizowanych opcji redukcję masy ciała względem PLC (15-20,9%). - Profil bezpieczeństwa analizowanych terapii był zbliżony – najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń związanych z funkcjonowaniem układu pokarmowego.
McGowan 2025	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa	TZP	Wszystkie oceniane leki wykazały istotną redukcję całkowitej masy ciała

Akronim badania	Metodyka i cel przeglądu	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski
[95]	farmakologicznego leczenia otyłości u dorosłych Populacja docelowa (n pacjentów): dorośli pacjenci z otyłością (60 307), Przeszukane źródła informacji: MEDLINE, Embase Data przeszukania: 31 I 2025 r. Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza sieciowa) Liczba włączonych badań: 56 badań RCT Ocena w skali AMSTAR: niska	- SEM - PHEN + TOP - Orlistat - NB - LIR - PLC	w porównaniu z PLC, która w przypadku TZP i SEM przekraczała 10% - Terapia zarówno TZP, jak i SEM prowadziła do przywrócenia normoglikemii, remisji T2DM oraz zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca. - TZP jest skuteczny w indukowaniu remisji obturacyjnego bezdechu sennego oraz stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną
Oest Müllertz 2024 [55]	Cel przeglądu: ocena wpływ TZP i SEM na masę ciała, obwód talii i bezpieczeństwo pacjentów z nadwagą lub otyłością (bez cukrzycy), Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy (5 140), Przeszukane źródła informacji: PubMed, Embase, Cochrane Library, Data przeszukania: 14 XI 2023 r., Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza), Liczba włączonych badań: 7 badań RCT, Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP 5, 10 lub 15 mg, - SEM 2,4 mg, - PLC	- Stosowanie TZP i SEM w analizowanej populacji przyczynia się do redukcji masy ciała (średnio o 15%) oraz do zmniejszenia obwodu talii (średnio o 11,4 cm) względem PLC (zmiana została uznana za istotną klinicznie). - Zdarzenia niepożądane raportowane podczas terapii TZP i SEM na ogół były łagodne do umiarkowanych i obejmowały głównie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, przy czym częściej występowały w okresie eskalacji dawki oraz stabilizowały się w trakcie trwania leczenia.
Pardeshi 2026 [96]	Cel przeglądu: ocena wpływu TZP na ryzyko rozwoju T2DM u osób z nadwagą lub otyłością Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z nadwagą lub otyłością, niezależnie od wieku, płci i obecności chorób współistniejących, z wyłączeniem cukrzycy Przeszukane źródła informacji: MEDLINE (PubMed), ClinicalTrials.gov, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library) Data przeszukania: do 10.VII.2025 r. Rodzaj analizy: jakościowa Liczba włączonych badań: 3 badania (2 nRCT i 1 RCT) Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP - SEM - MET - PLC	- TZP istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowo rozpoznanej T2DM względem PLC w obserwacji długoterminowej (176/193 tyg.), - Obserwowany efekt wskazuje na potencjalną skuteczność TZP w prewencji T2DM u pacjentów z nadwagą lub otyłością.
Patoulas 2024 [56]	Cel przeglądu: ocena wpływu leczenia TZP pacjentów z nadwagą lub otyłością (bez cukrzycy) na ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe krwi, Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy (3 788), Przeszukane źródła informacji: PubMed, Cochrane Library, Data przeszukania: 14 XII 2023 r., Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 3 badania RCT, Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP 5, 10 lub 15 mg, - PLC	- Wyniki meta-analizy wskazują, że TZP w porównaniu do PLC istotnie statystycznie obniża ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi u pacjentów z nadwagą / otyłością (bez cukrzycy). - Podwyższone ciśnienie krwi jest głównym czynnikiem chorób sercowo-naczyniowych u różnych grup pacjentów, w tym osób z nadwagą lub otyłością, dlatego TZP może zapewniać redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego u tej grupy chorych ze względu na działanie obniżające ciśnienie krwi.

Akronim badania	Metodyka i cel przeglądu	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski
Safwan 2025 [97]	Cel przeglądu: ocena bezpieczeństwa stosowania SEM i TZP w zakresie objawów żołądkowo-jelitowych u pacjentów z otyłością i bez cukrzycy Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² jeśli współwystępuje ≥ 1 choroba współistniejąca (26 894). Przeszukane źródła informacji: PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, Cochrane CENTRAL; dodatkowo listy referencyjne włączonych publikacji zostały poddane ręcznej analizie w celu zidentyfikowania istotnych badań, które nie zostały wykryte podczas głównego przeszukiwania baz danych Data przeszukania: VII 2024 Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 13 badań RCT Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP - SEM - PLC	- W porównaniu z PLC zarówno SEM, jak i TZP wiązały się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, przy czym większość z nich ma łagodny charakter - Większość zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego zgłaszanych podczas stosowania SEM i TZP obejmowała nudności, zaparcia, biegunkę, wymioty oraz ból brzucha - Nie zaobserwowano statystycznie istotnego zwiększenia częstości zapalenia trzustki ani zdarzeń wątrobowych w przypadku żadnego z tych leków w porównaniu z PLC
Shridharani 2024 [57]	Cele przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia analogami GLP-1 i/lub inhibitorami SGLT-2 pacjentów z nadwagą lub otyłością i z/bez cukrzycy. Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z nadwagą lub otyłością oraz z/bez cukrzycy (10 492). Przeszukane źródła informacji: PubMed (MEDLINE), Embase, Web of Science, Data przeszukania: 14 II-1 III 2023 r., Rodzaj analizy: jakościowa Liczba włączonych badań: 16 badań RCT, Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP 5, 10, 15 mg, - SEM 0,4; 1,0; 2,4 mg, - LIR 1,2; 3,0 mg, - DAP 10 mg + EXE 2 mg, - CAN 50, 100, 300 mg, - CAN 300 mg + FEN, - LIC 2,5–300 mg, - EMP 10 mg + MET/SIT, - REt 250 mg, - SEt 1000 mg, - IDeg, - PLC	- Najbardziej znaczącą redukcję masy ciała zaobserwowano wśród pacjentów leczonych TZP 15 mg, - Profil bezpieczeństwa TZP uznano za zbliżony do pozostałych analogów GLP-1, - Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane u leczonych TZP dotyczyły przewodu pokarmowego, podobnie jak w przypadku SEM, - Zdarzenia niepożądane u leczonych TZP były klasyfikowane jako łagodne do umiarkowanych, podobnie jak w przypadku SEM, przy czym występowały one głównie podczas eskalacji dawki
Tian 2025 [98]	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP w leczeniu pacjentów z T2DM lub otyłością Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z otyłością lub T2DM (6 109). Przeszukane źródła informacji: PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL, Web of Science Data przeszukania: 1 III 2025 r. Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 11 badań RCT Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP 5, 10, 15 mg, - PLC	- W porównaniu z PLC, TZP wiązał się z większą redukcją masy ciała u pacjentów z otyłością i/lub T2DM - Redukcję masy ciała obserwowano dla wszystkich ocenianych dawek TZP, przy czym największą skuteczność wykazano dla dawki 15 mg - Profil bezpieczeństwa TZP był porównywalny do innych agonistów GLP-1 - Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego, miały zazwyczaj łagodny lub umiarkowany charakter i nie wiązały się ze zwiększeniem ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Akronim badania	Metodyka i cel przeglądu	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski
Velji-Ibrahim 2025 [100]	Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów receptora GLP-1 w leczeniu otyłości u dorosłych z pacjentów T2DM lub bez T2DM Populacja docelowa (n pacjentów): dorośli z nadwagą/otyłością, z T2DM lub bez (41 757), Przeszukane źródła informacji: Embase, MEDLINE, Cochrane, referencje badań oraz przeglądów Data przeszukania: 1 IV 2025 Rodzaj analizy: jakościowa Liczba włączonych badań: 22 badania RCT Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP - Efpeglenatyd - SEM - LIRA - Albiglutyd - DULA - PLC	- Agoniści receptora GLP-1, zwłaszcza TZP i SEM, są skuteczne w leczeniu otyłości - U pacjentów bez T2DM TZP w dawce 15 mg oraz SEM w dawce 2,4 mg wykazywały największe efekty w redukcji masy ciała - Zarówno w populacji z T2DM, jak i bez T2DM, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zapalenia trzustki w przypadku stosowania GLP-1RA w porównaniu z PLC - W obu populacjach (z/bez T2DM) wszystkie GLP-1RA, z wyjątkiem albiglutylu oraz efpeglenatylu, wiązały się z występowaniem zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak nudności, wymioty, biegunka i zaparcia w porównaniu z PLC
Wang 2025 [99]	Cele przeglądu: ocena wpływu leków zmniejszających masę ciała na ryzyko kardiometaaboliczne Populacja docelowa (n pacjentów): dorośli pacjenci z otyłością lub nadwagą, z współistniejącymi chorobami związanymi z otyłością lub bez, tj. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub obturacyjny bezdech senny (24 792) Przeszukane źródła informacji: PubMed, Cochrane Library, Web of Science, dodatkowo przeprowadzono analizę opublikowanych przeglądów systematycznych Data przeszukania: IV 2024 Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza sieciowa) Liczba włączonych badań: 31 badań RCT Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	- TZP - ORL - NB - PHEN+TOP - LIR - SEM - PLC	- W porównaniu z PLC leki stosowane w celu redukcji masy ciała powodowały obniżenie stężenia glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej oraz obwodu talii, przy minimalnych lub umiarkowanych, klinicznie istotnych korzyściach dotyczących ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego - TZP był bardziej skuteczny niż inne środki farmakologiczne w poprawie czynników ryzyka kardiometaabolicznego
Xie 2025 [101]	Cel przeglądu: ocena profilu bezpieczeństwa TZP i analogów GLP-1 u pacjentów z otyłością lub nadwagą Populacja docelowa (n pacjentów): pacjenci z otyłością lub nadwagą oraz ≥ 1 współistniejącą chorobą związaną z masą ciała (nadciśnienie, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny lub choroba sercowo-naczyniowa) (13 529) Przeszukane źródła informacji: PubMed, Cochrane Library, Embase Data przeszukania: 20 VIII 2024 r. Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza sieciowa) Liczba włączonych badań: 19 badań RCT Ocena w skali AMSTAR: niska	- TZP 10, 15 mg - SEM 2,4 mg - LIR 3 mg - PLC	- TZP z większym ryzykiem ciężkiej hipoglikemii i reakcji w miejscu podania, przy jednoczesnym korzystnym wpływie przeciwzapalnym i przeciwnowotworowym względem agonistów GLP-1 - TZP wykazuje preferencje u pacjentów z chorobami współistniejącymi o podłożu zapalnym lub zwiększonym ryzykiem nowotworów, natomiast agoniści GLP-1 u pacjentów wymagających lepszej tolerancji żołądkowo-jelitowej - Istotnie wyższą częstość zdarzeń niepożądanych zaobserwowano u pacjentów bez T2DM niż u pacjentów z T2DM, niezależnie od rasy, BMI i czasu leczenia
Yin 2025 [102]	Cel przeglądu: Ocena wpływu terapii opartych na agonistach receptora GLP-1 na zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz parametry metaboliczne u osób z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy Populacja docelowa (n pacjentów): dorośli pacjenci z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy (37 348),	- TZP 5 10, 15 mg - LIR 1,2, 1,8, 2,4 i 3 mg - SEM 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 2,4, 50 mg - EXE 10 mg - Efpeglenatyd 4, 6, 8 mg	- Terapie oparte na agonistach receptora GLP-1 istotnie redukowały ryzyko MACE, zawału mięśnia sercowego oraz śmiertelności całkowitej - Wszystkie analizowane terapie GLP-1 wykazały przewagę nad PLC w zakresie poprawy parametrów kardiometaabolicznych - TZP wykazywał największą skuteczność w redukcji BMI i kontroli glikemii (HbA1c)

Akronim badania	Metodyka i cel przeglądu	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski
	Przeszukane źródła informacji: PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science, ClinicalTrials.gov, referencje badań Data przeszukania: 18 VI 2024 r. Rodzaj analizy: ilościowa (meta-analiza) Liczba włączonych badań: 29 badań RCT Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• Surwodutyd dualny 0,6, 2,4, 3,6 lub 4,8 mg • Retatrutyd 12 mg • Orforglipron 12, 24, 36 lub 45 mg • Noglilutyd 0,12, 0,24, 0,36 mg • PLC	• Nie wykazano istotnego wpływu agonistów receptora GLP-1 na ryzyko udaru mózgu ani zgonów sercowo-naczyniowych • Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii

DAP+EXE – dapagliflozyna + eksenatyd; CAN – kanagliflozyna; CAN+FEN – kanagliflozyna + fentermina; ESS – *Epworth Sleepiness Scale*; EXE – eksenatyd; LIC – likogliflozyna; EMP+MET / SIT – empagliflozyna w skojarzeniu z metforminą lub sitagliptyną; RET – etabonan remogliflozyny; SET – etabonan sergliflozyny; IDeg – insulina degludec; ORI – orlistat; NB – naltrekson-bupropion; PHEN + TOP – fentermina + topiramata; LIR – liraglutyd; SEM – semaglutyd;

8. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania randomizowane zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa. Najważniejsze rozbieżności dotyczyły obecności powikłań choroby otyłościowej, a także wyjściowej wartości wskaźnika BMI (we włączonych badaniach uczestniczyli pacjenci z BMI ≥ 27 kg/m² lub BMI ≥ 30 kg/m²), przy czym we wszystkich badaniach średnie BMI przekraczało 35 kg/m², a odsetek pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m² wynosił od ok. 50% do ponad 70% w zależności od badania. Ponadto, dostępne dane wskazują, że efekt terapeutyczny zarówno w zakresie wpływu na masę ciała jak i parametry kardiometaboliczne jest zasadniczo spójny w różnych subpopulacjach i nie wykazuje istotnej zależności od obecności wybranych czynników ryzyka, takich jak wyjściowa wartość BMI czy obecność powikłań choroby otyłościowej (np. OSA, PBD). W odniesieniu do OSA należy podkreślić, że dostępne były dwa dedykowane badania randomizowane (SURMOUNT-OSA), obejmujące nie tylko parametry antropometryczne, ale również ocenę parametrów kardiometabolicznych, oddechowych oraz zaburzeń snu, co umożliwia kompleksową ocenę efektywności klinicznej tirzepatydu w tej populacji. W przypadku stanu przedcukrzycowego dostępne były natomiast wyniki analiz w podgrupie badania SURMOUNT-1 (analiza zaplanowana, poprzedzona stratyfikacją), które były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej i dodatkowo wskazywały na redukcję ryzyka progresji do cukrzycy typu 2 w dłuższym okresie obserwacji. Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, a także analiz w podgrupach, które dotyczyłyby oceny efektywności tirzepatydu w populacji z BMI > 35 kg/m² oraz jednoczesną obecnością choroby sercowo-naczyniowej. Tym niemniej spójne wyniki dostępnych badań w zróżnicowanych populacjach, a także liczne analizy w podgrupach, wskazujące na korzystny efekt terapeutyczny niezależnie od obecności różnorodnych czynników ryzyka pozwalają wnioskować, że analogiczne korzyści z leczenia TZP odnoszą również pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto, należy podkreślić, że TZP wykazał korzystny wpływ na szereg parametrów kardiometabolicznych tj. poziomu glukozy i insuliny we krwi, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz poziomu lipidów. Biorąc pod uwagę, że czynniki te stanowią uznane determinanty ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowane efekty leczenia mogą przekładać się na potencjalną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów. Jednocześnie należy zaznaczyć, że nie były dostępne dane z randomizowanych badań klinicznych ani analiz w podgrupach odnoszących się bezpośrednio do wszystkich elementów definiujących populację docelową niniejszej analizy, w szczególności w odniesieniu do ciężkich zaburzeń psychicznych, w tym depresji pozostającej w istotnym związku klinicznym z otyłością i ograniczeniem mobilności, jak również w odniesieniu do tzw. barier technicznych i diagnostycznych wynikających z ekstremalnej otyłości (np. ograniczenia sprzętowe w diagnostyce

obrazowej lub warunki anestezyjologiczno-operacyjne). Powyższe elementy mają charakter powikłań lub konsekwencji zaawansowanej choroby otyłościowej, a nie odrębnych mechanizmów biologicznych determinujących odpowiedź na leczenie farmakologiczne, dlatego brak dedykowanych analiz w tych obszarach nie stanowi przesłanki do oczekiwania odmiennej skuteczności tirzepatytu w tej grupie pacjentów.

2. Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej prace ukierunkowano na ocenę zastępczych punktów końcowych (surogatów), tj. redukcji masy ciała (SURMOUNT-1/3) oraz redukcji liczby zdarzeń AHI na godzinę (SURMOUNT-OSA). Należy jednak podkreślić, że w licznych doniesieniach naukowych wykazywano korelację tych parametrów z istotnymi klinicznie punktami końcowymi (APD, Rodz. 2.7.2). Ponadto należy zwrócić uwagę, że w ramach niniejszej analizy klinicznej oprócz oceny zastępczych punktów końcowych dokonano także oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak ryzyko wystąpienia powikłań choroby otyłościowej (wystąpienie cukrzycy typu 2, ASCVD lub MACE) oraz jakość życia.
3. Długość okresu leczenia w zakwalifikowanych badaniach oscylowała w zakresie 52-72 tyg., natomiast w praktyce terapia może być stosowana dłużej. W większości analizowanych populacji okres ten odpowiadał podstawowemu okresowi oceny skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach rejestracyjnych, co było również podstawą oceny EMA uznającej ten horyzont za wystarczający do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w leczeniu otyłości. Jednocześnie w wybranych populacjach dostępne są dane o dłuższym okresie obserwacji – w szczególności w badaniu SURMOUNT-1 u pacjentów z wyjściowym stanem przedcukrzycowym obserwacja była wydłużona do około 176 tygodni leczenia, co umożliwiało ocenę długoterminowych efektów metabolicznych, w tym wpływu na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Tak wydłużone dane nie były dostępne dla pozostałych analizowanych badań, co ogranicza porównywalność długoterminowych wyników pomiędzy różnymi podgrupami.
4. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań opisujących efektywność praktyczną tirzepatytu w populacji docelowej. Odnaleziono jednak jedno badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (Wu 2025), obejmujące populację zbliżoną do docelowej, tj. pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym i chorobą otyłościową. Ograniczona dostępność danych rzeczywistej praktyki klinicznej dla populacji docelowej wymaga ostrożnej interpretacji wyników, a wnioskowanie o efektywności praktycznej tirzepatytu w pełnej populacji docelowej opiera się częściowo na danych pośrednich oraz założeniu podobieństwa efektu klinicznego między populacjami. Należy jednocześnie podkreślić, że tirzepatyd należy do grupy agonistów receptora GLP-1/GIP, a skuteczność i bezpieczeństwo agonistów GLP-1 są dobrze udokumentowane w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz otyłości, co wspiera wiarygodność ekstrapolacji obserwowanych efektów.
5. 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).

6. 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. zmiana poziomu lipidów, zmiana masy ciała w niektórych podgrupach pacjentów (z powikłaniami GI) i zdarzeń niepożądanych w przypadku braku analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania konieczne było wykonanie własnych obliczeń w oparciu o wartości surowe.

9. Dyskusja

Otyłość jest złożoną chorobą przewlekłą bez tendencji do samoistnego ustępowania, która manifestuje się nieprawidłowym, nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w organizmie, co spowodowane jest długotrwale utrzymującym się dodatnim bilansem energetycznym. Przyczynia się do występowania powikłań sercowo-naczyniowych, chorób układu oddechowego, chorób metabolicznych (cukrzyca typu 2), a także chorób układu pokarmowego, chorób układu moczowo-płciowego, nowotworów złośliwych, zaburzeń hormonalnych oraz niepłodności. Powikłania te prowadzą do istotnego skrócenia i pogorszenia jakości życia, a w konsekwencji stanowią znaczące obciążenie społeczno-ekonomiczne [120], dlatego leczenie otyłości, według wytycznych praktyki klinicznej, powinno być ukierunkowane na zapobieganie lub zmniejszenie ryzyka występowania powyższych powikłań [121, 122]. Obecny standard postępowania obejmuje leczenie niefarmakologiczne tj. dietę o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększoną aktywność fizyczną. W przypadku braku oczekiwanych efektów kontynuacją postępowania jest leczenie farmakologiczne. Wytyczne jako preferowane opcje postępowania farmakologicznego, zwłaszcza u chorych z obecnością dodatkowych powikłań, zalecają od pewnego czasu stosowanie analogów GLP-1 (semaglutyd lub liraglutyd), a od niedawna również podwójnego agonistę receptorów GLP-1 i GIP (tirzepatyd), wskazując go jako lek o największej sile działania w zakresie redukcji masy ciała [123–127].

Zgodnie z obowiązującą praktyką refundacyjną w Polsce, w przypadku chorób cywilizacyjnych, terapia w pierwszej kolejności powinna być udostępniona pacjentom cechującym się największą niezaspokojoną potrzebą zdrowotną, u których oczekiwane korzyści z terapii mogą być największe. Wiadomo, że u pacjentów z chorobą otyłościową ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny rośnie wraz ze wzrostem BMI. U osób z chorobą otyłościową 1. stopnia jest ono **o 17% wyższe** w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała, natomiast w przypadku osób z otyłością 2. i 3. stopnia – **ryzyko zgonu rośnie odpowiednio 1,5- i 2-krotnie**, dlatego populację docelową ograniczono do pacjentów z chorobą otyłościową 2. lub 3. stopnia ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) oraz z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka tj. chorobą układu sercowo-naczyniowego lub stanem przedcukrzycowym lub obturacyjnym bezdechem sennym. W Polsce aktualnie żaden rodzaj farmakoterapii nie podlega refundacji ze środków publicznych, dlatego komparatorem dla ocenianej interwencji jest terapia standardowa (SOC, *standard of care*) rozumiana jako postępowanie niefarmakologiczne (dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna) z opcjonalnym zastosowaniem placebo (PLC).

W ramach przeglądu systematycznego literatury odnaleziono łącznie 4 badania randomizowane, w tym 1 badanie w populacji ogólnej ze standardowym programem modyfikacji stylu życia porównujące TZP w dawkach 5, 10 i 15mg z PLC (SURMOUNT-1), jedno badanie w populacji ogólnej ze zintensyfikowanym programem modyfikacji stylu życia porównujące TZP w maksymalnej

tolerowanej dawce (TZP MTD) z PLC (SURMOUNT-3) oraz dwa badania w populacji z obturacyjnym bezdechem sennym ze standardowym programem modyfikacji stylu życia porównujące TZP MTD z PLC (SURMOUNT-OSA 1 i 2).

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż stosowanie TZP w porównaniu do PLC wiąże się z istotną statystycznie poprawą parametrów antropometrycznych, w tym względną redukcją średniej masy ciała, zmniejszeniem obwodu talii oraz wzrostem odsetka pacjentów uzyskujących zakładaną redukcję masy ciała. Dodatkowo, wykazano pozytywny wpływ terapii TZP na zmianę składu masy ciała. Pomimo różnic pomiędzy badaniami w charakterystyce populacji oraz stosowanymi programami modyfikacji stylu życia uzyskano bardzo spójne wyniki, wskazujące, że względna redukcja masy ciała po 72 tyg. leczenia mieściła się w przedziale od 15% do 21% w zależności od dawki TZP (5 mg do 15 mg), natomiast w populacji która w fazie wstępnej za pomocą zintensyfikowanego programu modyfikacji stylu życia uzyskała co najmniej 5% redukcję masy ciała dodanie TZP MZP przyczyniło się do dalszej redukcji masy ciała średnio o ok. 18%. Uznawaną za klinicznie istotną redukcję masy ciała wynoszącą $\geq 5\%$ uzyskało 85% pacjentów leczonych TZP 5 mg oraz ponad 90% otrzymujących TZP 15 mg, podczas gdy w grupie PLC odsetek ten był istotnie statystycznie mniejszy i wynosił 35%. Jeszcze większe różnice względem PLC odnotowano w zakresie odsetka pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 20\%$ (30% dla TZP 5 mg i 57% dla RZP 15 mg vs 3% dla PLC).

Dostępne badania kliniczne wskazują, że korzyści ze stosowania TZP nie są ograniczone do redukcji masy ciała, ale dotyczą również innych obszarów, w tym przede wszystkim parametrów kardiometabolicznych. U pacjentów leczonych TZP obserwowano większą niż w grupie PLC redukcję ciśnienia skurczowego (o ok. 6 mmHg) i rozkurczowego (o ok. 4 mmHg), a także bardzo korzystny wpływ na profil lipidowy z redukcją poziomu trójglicerydów (o ok. 20 mg/dl) oraz cholesterolu LDL (o ok. 4 mg/dl), przy jednoczesnym wzroście stężenia cholesterolu HDL (o niespełna 9 mg/dl). Warto przy tym podkreślić, że pacjenci w obu grupach otrzymywali standardowe postępowanie, obejmujące kontrolę ciśnienia tętniczego krwi i zaburzeń lipidowych, a zatem obserwowane różnice można traktować jako dodatkowy efekt niezależny od leczenia celowanego dotyczącego nadciśnienia czy zaburzeń lipidowych. W grupie TZP w porównaniu z grupą PLC odnotowano również poprawę wskaźników metabolicznych, w tym średnią redukcję glikemii na czczo oraz średnią redukcję poziomu HbA1c o ok. 0,3-0,5% co jest wartością istotną nie tylko statystycznie, ale również klinicznie i najpewniej wynika ze zmniejszenia, typowej dla choroby otyłościowej, insulinooporności, gdyż równocześnie obserwowano spadek poziomu insuliny na czczo. Opisane korzyści w zakresie parametrów kardiometabolicznych mają istotne znaczenie kliniczne i praktyczne, gdyż istnieje silna i dobrze udokumentowana zależność pomiędzy ich poprawą a zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi - skurczowego o 10 mmHg lub rozkurczowego o 5 mmHg - przekłada się na redukcję ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o ponad 20% oraz udaru mózgu o ok. 40% [128]. Z kolei zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l związane jest z redukcją śmiertelności ogólnej o 12% oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej o 19% [129]. Analogiczne wnioski uzyskano również w populacji badania SURMOUNT-1, gdzie leczenie TZP istotnie zmniejszyło 10-letnie przewidywane ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych

(ASCVD) oraz 10-letnie ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, a wyniki w podgrupach były w większości spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, z wyjątkiem redukcji ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2, która była szczególnie wyraźna u pacjentów z PDB, w porównaniu z osobami bez zaburzeń glikemicznych.

W programie badawczym SURMOUNT-OSA w populacji z bezdechem sennym, oprócz korzystnego wpływu na redukcję masy ciała, zaobserwowano również istotne statystycznie zmniejszenie średniej częstości bezdechów i spłyceń oddechów w ciągu godziny snu (AHI), zmniejszenie obciążenia niedotlenianiem oraz istotne zmniejszenie wyników T w testach PROMIS-SRI i PROMIS-SD dotyczących zaburzeń snu. Dodatkowo odnotowano poprawę jakości życia we wszystkich ośmiu domenach SF-36, wszystkich czterech wynikach IWQOL-Lite-CT oraz domenie VAS i algorytmu brytyjskiego kwestionariusza EQ-5D-5L. Oznacza to, że pacjenci odnotowali poprawę zarówno w komponencie fizycznej jak i psychicznej, zauważając zmniejszenie dolegliwości bólowych, ograniczeń fizycznych i emocjonalnych w pełnieniu ról i ogólną poprawę zdrowia, w tym zdrowia psychicznego. Poprawa tych wskaźników jest bardzo ważna, biorąc pod uwagę fakt, iż 81% pacjentów chorujących na otyłość wskazuje, że choroba ta wpływa negatywnie na ich zdrowie i samopoczucie, a 20-60% chorych na otyłość cierpi na choroby i zaburzenia psychiczne. Z kolei osoby z ekstremalną chorobą otyłościową są prawie 5-krotnie bardziej narażone na wystąpienie epizodu dużej depresji w porównaniu z osobami o przeciętnej masie ciała [130, 131]. Wyniki badania Wu 2025 stanowią dodatkowe potwierdzenie skuteczności tirzepatydu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W analizie tej wykazano, że stosowanie TZP u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym i chorobą otyłościową wiązało się z istotnie niższą śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny oraz niższą częstością wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych w porównaniu z modyfikacją stylu życia [87].

Analiza w podgrupach była spójna z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, a korzyści odnosili pacjenci, niezależnie od obecności określonych czynników ryzyka. W podgrupach odpowiadających populacji docelowej wpływ TZP na redukcję masy ciała był niezależny od obecności dodatkowych schorzeń, takich jak PDB czy OSA. Również liczba powikłań związanych z chorobą otyłościową nie miała istotnego wpływu na wielkość redukcji masy ciała. Z kolei, wielkość efektu terapeutycznego była uzależniona od wartości wskaźnika BMI. Wprawdzie we wszystkich kategoriach odnotowano istotne statystycznie różnice względem PLC, przy czym w najniższej kategorii (nadwaga) różnica względem PLC w zakresie średniej redukcji masy ciała wynosiła ok. 11-12% i była praktycznie niezależna od dawki TZP, w grupie pacjentów z chorobą otyłościową 1. stopnia mieściła się w przedziale 12-16% (w zależności od dawki TZP), natomiast w stadium 2. lub 3. wynosiła od 12% dla TPZ w dawce 5 mg do ponad 19% dla TPZ 15 mg. Wydaje się zatem, że w populacji docelowej niniejszej analizy korzyści z terapii TZP mogą być co najmniej takie same, a najpewniej nieco większe niż w populacji ogólnej.

Terapia z wykorzystaniem TZP, wiązała się z występowaniem zdarzeń niepożądanych głównie w okresie eskalacji dawki i miały one przemijający, łagodny do umiarkowanego przebieg. Związane one były głównie z układem pokarmowym (nudności, biegunka, zaparcia, dyspepsja, wymioty,

odbijanie) lub reakcją w miejscu wstrzyknięcia leku. W ChPL dulaglutytu i semaglutytu wśród często i bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych wyróżnia się między innymi nudności, wymioty, biegunkę, zaparcia, ból w nadbrzuszu czy refluks żołądkowo-przełykowy [132, 133]. Profil bezpieczeństwa TZP wpisuje się więc w charakterystykę profilu bezpieczeństwa innych analogów GLP-1, które od wielu lat stosowane są w praktyce klinicznej. Zgodnie z konsensusem naukowym opracowanym przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia analogami GLP-1 są łatwe do kontrolowania, mają przemijający charakter, a w ich zapobieganiu i leczeniu kluczową rolę odgrywa właściwa edukacja pacjenta, zmiana nawyków żywieniowych, a w niektórych przypadkach stosowanie leków objawowych. W przypadku wystąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych podczas leczenia analogami GLP-1 w pierwszej kolejności zaleca się modyfikację czasu i sposobu przyjmowania posiłków (mniejsze porcje, unikanie posiłków przed snem), a jeśli objawy się nadal utrzymują wówczas istnieje możliwość zastosowania leków prokinetycznych i/lub przeciwwymiotnych [134].

Zgodnie z wytycznymi zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia analogami GLP-1 są łatwe do kontrolowania, mają przemijający charakter, a w ich zapobieganiu i leczeniu kluczową rolę odgrywa właściwa edukacja pacjenta.

W toku przeprowadzonej poszerzonej analizy bezpieczeństwa zidentyfikowano komunikaty pochodzące z bazy FAERS, dotyczące potencjalnego ryzyka występowania myśli samobójczych, łysienia, zachyłstowego zapalenia płuc oraz dysestezji, które dotyczyły całej grupy leków GLP-1 i zostały uwzględnione w ChPL [106–108]. Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa nie wykazała występowania żadnych nowych aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania TZP, a zidentyfikowane alerty zasadniczo potwierdziły profil bezpieczeństwa opisany w badaniach klinicznych.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej są również zgodne z odnalezionymi w wyniku przeszukania baz informacji medycznej opracowaniami wtórnymi. Odnalezione przeglądy systematyczne wskazują na wysoką skuteczność TZP w zakresie zmniejszenia masy ciała oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 5\%$, 10%, 15% lub 20% redukcji masy względem wartości wyjściowej, natomiast w analizach porównawczych wykazano, że spośród dostępnych opcji farmakologicznych TZP cechuje się największą skutecznością nie tylko względem leków starszej generacji, ale również w porównaniu z SEM, który dotychczas uznawany był za najskuteczniejszą opcję farmakologiczną w leczeniu choroby otyłościowej [48–50, 57, 127]. Dodatkowo, w większości z nich profil bezpieczeństwa TZP został opisany jako zbliżony do pozostałych analogów GLP-1, nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych między TZP a PLC.

W świetle wyników analizy klinicznej oraz niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, finansowanie TZP ze środków publicznych w Polsce w leczeniu choroby otyłościowej może przyczynić się do poprawy jakości opieki zdrowotnej u pacjentów, gdyż TZP pozwala uzyskać korzystne efekty w zakresie redukcji masy ciała i ciśnienia tętniczego krwi, a także poprawy profilu glikemicznego oraz profilu lipidowego, co w świetle dostępnych badań przekłada się na redukcję ryzyka chorób sercowo-

naczyniowych, udaru mózgu, a także redukcji ryzyka śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej. Ze względu na brak dostępności leczenia farmakologicznego otyłości w ramach finansowania ze środków publicznych, refundacja TZP pozwoli na dostęp do leczenia większej liczbie pacjentów.

10. Wnioski

Tirzepatyd (produkt leczniczy Mounjaro) stanowi skuteczną opcję leczenia będącego uzupełnieniem terapii SOC w populacji pacjentów z chorobą otyłościową ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) lub nadwagą ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) i obecnością ≥ 1 powikłania (choroba sercowo-naczyniowa, stan przedcukrzycowy, obturacyjny bezdech senny).

Wyniki badań randomizowanych w populacji pacjentów z nadwagą lub otyłością wskazują jednoznacznie, iż TZP stosowany w zakresie dawek od 5 do 15 mg w terapii dodanej do SOC w sposób istotny statystycznie przyczynia się do poprawy parametrów antropometrycznych, w tym redukcji masy ciała oraz obwodu talii. W populacji ogólnej względna redukcja masy ciała u pacjentów leczonych TZP wynosiła od 12% do 21% w zależności od dawki, podczas gdy w grupie kontrolnej zaledwie 3%. Analogiczną poprawę odnotowano również w zakresie obwodu talii (14-18,5 vs 4 cm). Korzyści ze stosowania TZP były spójne pomiędzy badaniami i dotyczyły zarówno szerokiej populacji pacjentów z nadwagą lub otyłością, a także poszczególnych podgrup zbliżonych do populacji wnioskowanej, w tym w szczególności pacjentów z $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$, obecnością stanu przedcukrzycowego, obecnością obturacyjnego bezdechu sennego, obecnością ≥ 1 oraz ≥ 2 powikłań związanych z chorobą otyłościową.

Wraz z poprawą wskaźników antropometrycznych w przebiegu leczenia TZP obserwowano poprawę jakości życia oraz korzystny wpływ tej terapii na zdecydowaną większość parametrów kardiometabolicznych, w tym redukcję ciśnienia tętniczego krwi, redukcję poziomu glikemii na czczo oraz poprawę profilu lipidowego. Nadciśnienie, zaburzenia lipidowe oraz nieprawidłowa kontrola glikemii należą do istotnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Jednocześnie, redukcja ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego o 10 mmHg lub rozkurczowego o 5 mmHg) przekłada się na redukcję ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych o 20% oraz udaru mózgu o 40%, natomiast poprawa profilu lipidowego manifestująca się redukcją cholesterolu LDL o 1 mmol/l pozwala zmniejszyć ryzyko zgonu o 12%, a zgonu sercowo-naczyniowego o 19%. Tym samym stosowanie TZP u pacjentów z chorobą otyłościową może przyczyniać się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy typu 2. Dodatkowo, u pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz obturacyjnym bezdechem sennym wykazano przewagę TZP nad PLC w zakresie poprawy parametrów oddechowych, takich jak zmniejszenie liczby bezdechów w ciągu godziny, czy zmniejszenie obciążenia niedotlenieniem oraz zmniejszenie zaburzeń snu (upośledzenie funkcjonowania w ciągu dnia oraz jakość snu), natomiast w populacji pacjentów z chorobą otyłościową oraz stanem przedcukrzycowym w 3-letnim horyzoncie czasowym obserwowano ponad 10-krotną redukcję ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. Korzystny wpływ TZP obserwowano również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym

i otyłością wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W analizie bezpieczeństwa stwierdzono, iż stosowanie TZP wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, a także zdarzeń związanych z leczeniem oraz prowadzących do przerwania terapii. Najczęściej raportowano objawy związane z układem pokarmowym, w tym nudności, biegunkę, zaparcia, dyspepsję, wymioty, zmniejszenie apetytu, czy odbijanie. Zgłaszane przez pacjentów dolegliwości miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowały głównie w okresie eskalacji dawki.

11. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. Medycyna Praktyczna (2021). Rozpoznawanie otyłości oraz chorób towarzyszących. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/259333> (11.12.2025).
3. AOTMiT Wytyczne oceny technologii medycznych Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (20.11.2024).
4. Higgins et al. (2022) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Dostęp: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-08> (11.12.2025).
5. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostęp: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (19.2.2018).
6. Aronne et al. (2022) Tirzepatide Reduces Body Weight Across BMI Categories: a SURMOUNT-1 Pre-Specified Analysis. *Obesity* 30(S1):49–50.
7. Aronne et al. (2023) Tirzepatide for the Treatment of Obesity: the SURMOUNT-1 Clinical Trial. *Obesity Facts* 16(Suppl. 1):53–54.
8. Aronne et al. (2023) Tirzepatide reduces body weight across body mass index (BMI) categories: A SURMOUNT-1 pre-specified analysis. *Diabetologie und Stoffwechsel* 18(S01):P 076.
9. Batterham RL et al. (2023) Time to Weight Plateau with Tirzepatide Across BMI Categories in SURMOUNT-1. *Obesity Facts* 16(Suppl. 1):44.
10. Davidson M. (2022) In adults with obesity without diabetes, adding tirzepatide to a lifestyle intervention increased weight loss at 72 wk. *Ann Intern Med* 175(10):JC116.
11. De Lemos et al. (2022) Effects of Tirzepatide on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Heart Rate in Adults With Obesity - Results From the SURMOUNT-1 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Sub-Study. *Circulation* 146(Suppl_1):A10370–A10370.
12. De Lemos et al. (2024) Tirzepatide Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in Adults With Body Mass Index ≥ 27 kg/m²: SURMOUNT-1 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Substudy. *Hypertension* 81(4):e41–e43.
13. Grunstein et al. (2024) Effect of Tirzepatide on Weight Loss in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Obesity from SURMOUNT-1. *Sleep* 47(Supplement_1):A264–A265.
14. Gudzone et al. (2024) #1696673 Weight reduction over time in tirzepatide-treated participants by early weight loss response – post hoc analysis in SURMOUNT-1. *Endocrine Practice* 30(5):S66.
15. Gudzone et al. (2025) Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: Results from the SURMOUNT-1 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* (27):539–550.
16. Hankosky et al. (2023) Tirzepatide reduces the predicted risk of developing type 2 diabetes in people with obesity or overweight: Post hoc analysis of the SURMOUNT-1 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 25(12):3748–3756.
17. Hankosky et al. (2024) Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 26(1):319–328.
18. Hankosky et al. (2023) Tirzepatide Reduces the Predicted Risk of Developing Type 2 Diabetes—SURMOUNT-1 Post Hoc Analysis by Prediabetes Status. *Diabetes* 72(Supplement_1):71-LB.
19. Hankosky et al. (2023) Tirzepatide Reduces the Predicted Risk of Developing Type 2 Diabetes—Post Hoc Analysis of the SURMOUNT-1 Trial. *Diabetes* 72(Supplement_1):70-LB.
20. Hankosky et al. (2023) SAT658 Tirzepatide Reduces The Predicted Risk Of Developing Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Post-hoc Analysis Of The Surmount-1 Trial. *Journal of the Endocrine Society* 7(Supplement_1):bvad114.106.
21. Heerspink et al. (2023) FR-OR47: Effect of Tirzepatide on Kidney Function in People with Excess Body Weight: a Post Hoc Analysis of the SURMOUNT-1 Trial. *J Am Soc Nephrol* (34):41.

22. Jastreboff et al. (2022) Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine* 387(3):205–216.
23. Jastreboff et al. (2024) Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med* (392):958–971.
24. Kushner et al. (2022) Tirzepatide-Induced Weight Loss Is Associated With Body Composition Improvements Across Age Groups. *Obesity* 30(S1):49.
25. Machineni et al. (2022) Effect of Tirzepatide on Body Weight Reduction by Number of Obesity-related Complications (oral-111). *Obesity* 30(S1):50.
26. Neeland et al. (2023) Achieving Waist Circumference Targets with Once Weekly Tirzepatide for the Treatment of Obesity. *Endocrine Practice* 29(5):S35–S36.
27. Poon et al. Oral-112 Evaluating Health-Related Quality of Life With Tirzepatide in the SURMOUNT-1 Study. *40th annual meeting of the obesity society at Obesityweek*; 1 listopad 2022.
28. Poon et al. (2023) OR10-05 Improved Mental And Psychosocial Patient-Reported Outcomes Among People With Obesity Treated With Tirzepatide: Results From SURMOUNT-1 Study. *Journal of the Endocrine Society* 7(Supplement_1):A6–A7.
29. Rubino et al. (2023) Tolerability and weight reduction of tirzepatide in adults with obesity or overweight. *Canadian Journal of Diabetes* 47(7):S136.
30. Srinath et al. (2023) SAT660 Predictors Of Achieving Body Weight Reduction $\geq 20\%$ With Tirzepatide In People With Overweight Or Obesity In SURMOUNT-1. *Journal of the Endocrine Society* 7(Supplement_1):A59.
31. Srinath et al. (2024) Characterization of people achieving different weight reduction categories with tirzepatide. *Diabetologie und Stoffwechsel* (19):S76.
32. Krumholz et al. (2024) Tirzepatide and blood pressure reduction: stratified analyses of the SURMOUNT-1 randomised controlled trial. *Heart* 110(19):1165–1171.
33. Raport CT (2019). NCT04184622 A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweight (SURMOUNT-1). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04184622?intr=tirzepatide&aggFilters=results:with&rank=8#more-information> (2.9.2024).
34. FDA (2023). Zepbound - summary review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/217806Orig1s000SumR.pdf (18.11.2024).
35. FDA (2023). Zepbound - clinical review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/217806Orig1s000MedR.pdf (20.11.2024).
36. Gibble et al. (2024) Weight Reduction is Associated with Improved Quality of Life in Patients in SURMOUNT-3 (Abstract ID: bvae163.053). *Journal of the Endocrine Society* 8(Suppl_1):A29.
37. Hunter et al. (2024) Tirzepatide Improved Health-Related Quality of Life in Adults with Obesity or Overweight: Results from the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Endocrine Practice* 30(5):S69.
38. Wadden et al. (2023) Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nature Medicine* 29(11):2909–2918.
39. Wadden et al. (2024) Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity (SURMOUNT-3). *Diabetologie und Stoffwechsel* (19):S83–S84.
40. Wadden et al. (2024) Author Correction: Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nature Medicine* 30(6):1784–1784.
41. Raport CT (2021). NCT04657016 A Study of Tirzepatide (LY3298176) In Participants After A Lifestyle Weight Loss Program (SURMOUNT-3). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04657016?intr=tirzepatide&aggFilters=results:with&page=2&rank=15#more-information> (2.9.2024).
42. EMA (2023). Assessment report - Mounjaro (EMA/539700/2023). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/mounjaro-h-c-005620-ii-0007-epar-assessment-report-variation_en.pdf (6.8.2024).
43. Malhotra et al. (2024) Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: Rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT -OSA phase 3 trial. *Contemporary Clinical Trials* 141:107516.
44. Malhotra et al. (2024) Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *New England Journal of Medicine* 391(13):1193–1205.
45. Cheskin, Rajagopal. (2024) In adults with moderate-to-severe OSA and obesity, tirzepatide reduced apnea–hypopnea events vs. placebo. *Ann Intern Med* 177(10):JC116.
46. Liuzzo, Patrono. (2024) Weekly Journal Scan: tirzepatide SURMOUNTs obesity-related obstructive sleep apnoea. *European Heart Journal* 45(45):4870–4872.
47. NA. (2024) Correction: Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *New England Journal of Medicine* 391(15):1464–1464.

48. Alkhezi et al. (2023) Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obesity Reviews* 24(3):e13543.
49. Ansari et al. (2024) Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals With Obesity and Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine Practice* 30(2):160–171.
50. de Oliveira Almeida et al. (2024) Cardiovascular Benefits of GLP-1 Receptor Agonists in Patients Living with Obesity or Overweight: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 24(4):509–521.
51. Dutta et al. (2024) Efficacy and Safety of Novel Twincretin Tirzepatide, a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist, as an Antiobesity Medicine in Individuals Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *touchREVIEWS in Endocrinology* 20(2):Online ahead of journal publication.
52. Ghusn W., Hurtado M.D. (2024) Glucagon-like Receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. *Obesity Pillars* (12):100127.
53. Liu et al. (2024) Efficacy and safety of tirzepatide versus placebo in overweight or obese adults without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Clinical Pharmacy* 46:1268–1280.
54. Lobkovich, Kale-Pradhan, Lipari. (2024) Incretin Analogs for Weight Management in Adults Without Diabetes. *Ann Pharmacother* 58(4):398–406.
55. Müllertz et al. (2024) Potent incretin-based therapy for obesity: A systematic review and meta-analysis of the efficacy of semaglutide and tirzepatide on body weight and waist circumference, and safety. *Obesity Reviews* 25(5):e13717.
56. Patoulis et al. (2024) Effect of tirzepatide on blood pressure levels in overweight/obese individuals without diabetes. *European Journal of Internal Medicine* 121:155–156.
57. Shridharani, Kohan. (2024) The Emerging Role of Injectable Weight Loss Medications in Plastic Surgery: A Systematic Review. *Aesthetic Surgery Journal* 44(1):68–79.
58. Addison B, Lee CJ, Jouravskaya I, Wang H, Hofmann H, Cluzel G, Xavier N. (2025) Changes in Cardiometabolic Risk Factors Upon Discontinuation of Tirzepatide for 17 Weeks in a Phase 3 Three-Year Study. *Endocrine Practice* 31(9):S188.
59. Ard J, Lee CJ, Gudzone K, Addison B, Lingvay I, Cao D, Mast CJ, Stefanski A, Falcon B, Mojdami D. (2025) Weight reduction over time in tirzepatide-treated participants by early weight loss response: Post hoc analysis in SURMOUNT-1. *Diabetes Obesity Metabolism* 27(9):5064–5071.
60. Aronne, L. J.; Jouravskaya, I.; Cao, D.; Xavier, N. A.; Dunn, J. P. T. (2025) Limited Weight Regain From Nadir Weight in SURMOUNT-1 3-Year Study. *Obes Facts* 18(1):388.
61. Busetto, L.; Aberle, J.; Thethi, T.; Schauer, P.; Cao, D.; Jouravskaya, I.; Xavier, N.; Lee, C.; Avcilar. (2025) Weight loss trajectories on tirzepatide treatment in people with prediabetes and overweight or obesity in SURMOUNT-1 3-year Study. *Obes Facts* 18(1):87.
62. Hankosky ER, Lebrec J, Lee CJ, Dimitriadis GK, Jouravskaya I, Stefanski A, Garvey WT. (2025) Tirzepatide and the 10-year predicted risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with obesity and prediabetes: A post hoc analysis from the three-year SURMOUNT-1 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 27(12):7385–7394.
63. Horn DB, Kahan S, Batterham RL, Cao D, Lee CJ, Murphy M, Gonsahn-Bollie S, Chigutsa F, Stefanski A, Dunn JP. (2025) Time to weight plateau with tirzepatide treatment in the SURMOUNT-1 and SURMOUNT-4 clinical trials. *Clinical Obesity* 15(3):e12734.
64. Kokkinos, A.; Thethi, T.; Cao, D.; Stefanski, A.; Rodriguez, A.; Bartee, A.; Mast, C. J.; Lee, C. J.; Ne, L. M. (2025) Early Weight Loss Response as Predictor of Long-Term Weight Reduction in the SURMOUNT-1 Trial. *Obes Facts* 18(1):452.
65. Linetzky B, Sattar N, Verma S, Krumholz HM, Xie CC, Hoffmann HT, Zimmer-Rapuch S, Torcello-Gómez A, Stefanski A. (2025) Improvements in Cardiometabolic Risk Factors by Weight Reduction: A Post Hoc Analysis of Adults With Obesity Randomly Assigned to Tirzepatide. *Ann Intern Med* 178(8):1095–1105.
66. Look M, Dunn JP, Kushner RF, Cao D, Harris C, Gible TH, Stefanski A, Griffin R. (2025) Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obesity Metabolism* 27(5):2720–2729.
67. Mari A, Stefanski A, Raalte DH van, Ma X, LaBell ES, Fan L, Lee CJ, Thomas MK, Bunck MC, Ferrannini E. (2025) Tirzepatide Treatment and Associated Changes in β -Cell Function and Insulin Sensitivity in People With Obesity or Overweight With Prediabetes or Normoglycemia: A Post Hoc Analysis From the SURMOUNT-1 Trial. *Diabetes Care* 48(9):1622–1627.
68. NA. (2025) Correction to “Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight”. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 27(11):6823–6823.

69. Vincent, R. P., Wang, X. H., Dunn, J. P., O'Hagan, J. R., Jouravskaya, I., Dimitriadis, G. K. (2025) Changes in waist circumference and waist-to-height ratio in participants with prediabetes from SM-1 3-year study. *Obes Facts* 18(suppl 1):369.
70. Gibble TH, Cao D, Forrester T, Fraseur Brumm J, Chao AM. (2025) Tirzepatide and health-related quality of life in adults with obesity or overweight: Results from the SURMOUNT-3 phase 3 randomized trial. *Diabetes Obesity Metabolism* 27(8):4268–4279.
71. Gourgari E, Srivastava G, Kelly AS, Mojdami D, Cao D, Murphy MA, Karanikas CA, Lee CJ. (2025) Early-Onset Obesity and Tirzepatide Treatment: A Post Hoc Analysis of the SURMOUNT Clinical Trials. *Obesity* 33(9):1668–1679.
72. Rubino DM, Pedersen SD, Connery L, Cao D, Chigutsa F, Stefanski A, Fraseur Brumm J, Griffin R, Gerber C. (2025) Gastrointestinal tolerability and weight reduction associated with tirzepatide in adults with obesity or overweight with and without type 2 diabetes in the SURMOUNT-1 to -4 trials. *Diabetes Obesity Metabolism* 27(4):1826–1835.
73. Srinath R, Sattar N, Garcia LE, Zakharyan A, Lee C, Plat A. (2025) PARTICIPANTS WITH OBESITY ACHIEVING WEIGHT LOSS $\geq 10\%$, SBP REDUCTION ≥ 5 MMHG AND NON-HDL CHOLESTEROL < 130 MG/DL WITH TIRZEPATIDE: A POST HOC ANALYSIS OF SURMOUNT 1-4. *JAAC* 85(12):Suppl A.
74. Tchang BG, Mihai AC, Stefanski A, García-Pérez L, Mojdami D, Jouravskaya I, Gurbuz S, Taylor R, Karanikas CA, Dunn JP. (2025) Body weight reduction in women treated with tirzepatide by reproductive stage: a post hoc analysis from the SURMOUNT program. *Obesity* 33(5):851–860.
75. Fietze I, Wang H, Falcon BL, Lau E, Bednarik J, Cluzel GL, Dimitriadis GK. (2025) PO4.033 Cardiometabolic outcomes based on weight reduction in participants treated with tirzepatide: post hoc analyses from SURMOUNT-OSA trials. *Obes Facts* 18(1):1–656.
76. Grunstein R, Xie C, Dunn JP, Bednarik J, Flacon B. (2025) OSA outcomes in participants by baseline BMI classification from SURMOUNT-OSA trials: a post-hoc analysis. *SLEEP* (48):A335–A336.
77. Kanu C, Weaver T, Shinde S, Xie C, Bednarik J, Flacon B. (2025) Sleep quality based on baseline characterization in SURMOUNT-OSA: post-hoc analyses. *SLEEP* (48):A337–A338.
78. (2025) Association between tirzepatide and snoring based on participants' baseline characterization from SURMOUNT-OSA. *SLEEP* (48):A337.
79. Kanu C, Shinde S, Chakladar S, Dennehy EB, Weaver TE, Poon JL, Malhotra A. (2025) Effect of tirzepatide treatment on patient-reported outcomes among SURMOUNT-OSA participants with obstructive sleep apnea and obesity. *Sleep Medicine* 134:106719.
80. B. Liao, B. Falcon, J. Bednarik, C. Xie, D. M. Rapoport; (2025) Measures Related to Obstructive Sleep Apnea After Tirzepatide Treatment by Baseline OSA Severity: Post-hoc Analyses of SURMOUNT-OSA. *Am J Respir Crit Care Med* (211):A5207.
81. Malhotra A, Winger BE, Battoui C, Dang X, Dunn JP, Falcon B, Chakladar S, Bednarik J. (2025) Change in Peripheral Apnea-Hypopnea Index (pAHI), and Body Weight in Participants With Moderate-to-Severe OSA With Obesity From Surmount-OSA. *Am J Respir Crit Care Med* (211):A5288.
82. Mehra R, Malhotra A, Xie C, Chakladar S, Liao B, Bednarik J, Falcon B. (2025) Changes in Cardiometabolic Risk Factors Based on Improvements in Apnea-Hypopnea Index in Participants From the SURMOUNT-OSA Clinical Studies. *Am J Respir Crit Care Med* (211):A5287.
83. Redline S, Xie C, Flacon B, Bednarik J, Chakladar S, Liao B. (2025) Participants with improvement in OSA severity following treatment: a post hoc analysis of SURMOUNT-OSA studies. *SLEEP* (48):A336.
84. Turnbull C, Wang H, Xie C, Lau E, Liao B, Bednarik J, Falcon B, Dimitriadis GK. (2025) Weight Reduction and Measures of Obstructive Sleep Apnoea by Sex from SURMOUNT-OSA: post-hoc analyses. *Obes Facts* 18(1):476–478.
85. Weaver T, Shinde S, Xie C, Bednarik J, Flacon B, Kanu C. (2025) Measures of sleepiness based on baseline characterization in participants: SURMOUNT-OSA post-hoc analysis. *SLEEP* 48:A336–A337.
86. Weaver T, Kanu C, Shinde S, Xie C, Flacon B, Bednarik J. (2025) Association between tirzepatide and fatigue and functioning based on baseline characterization: SURMOUNT-OSA trials. *SLEEP* A338.
87. Wu J-Y, Chen C-C, Ling Tu W, Hsu W-H, Liu T-H, Tsai Y-W, Huang P-Y, Chuang M-H, Hung K-C, Yu T, Lai C-C. (2025) Clinical Impact of Tirzepatide on Patients With OSA and Obesity. *CHEST* 168(3):785–796.
88. Cerchi E, Santo PA do E, Oliveira MC de, Janovsky CCPS, Halpern B. (2025) Effects of tirzepatide on weight management in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 49(12):2415–2425.
89. Dutta D, Jindal R, Raizada N, Nagendra L, Kamrul HA, Sharma M. (2025) Efficacy and Safety of Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonism Based Therapies in Obstructive Sleep Apnoea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 29(1):4–12.
90. Ismaiel A, Scarlata GGM, Boitos I, Leucuta D-C, Popa S-L, Al Srouji N, Abenavoli L, Dumitrascu DL. (2025) Gastrointestinal adverse events associated with GLP-1 RA in non-diabetic patients with overweight or obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Obes* 49(10):1946–1957.

91. Kamarullah W, Pranata R, Wiramihardja S, Tiksnadi BB. (2025) Role of Incretin Mimetics in Cardiovascular Outcomes and Other Classical Cardiovascular Risk Factors beyond Obesity and Diabetes Mellitus in Nondiabetic Adults with Obesity: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 25(2):203–229.
92. Kasagga A, Assefa AK, Amin MN, Hashish R, Agha Tabari K, Swami SS, Nakasagga K. (2025) Dose-Dependent Efficacy and Safety of Tirzepatide for Weight Loss in Non-diabetic Adults With Obesity: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 17(6):e85531.
93. Kamrul-Hasan ABM, Alam MS, Dutta D, Sasikanth T, Aalpona FTZ, Nagendra L. (2025) Tirzepatide and Cancer Risk in Individuals with and without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab* 40(1):112–124.
94. Liu S, Hu J, Zhao C, Liu H, He C. (2025) Comparative efficacy of incretin drugs on glycemic control, body weight, and blood pressure in adults with overweight or obesity and with/without type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 16:1513641.
95. McGowan B, Ciudin A, Baker JL, Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Goossens GH, Monami M, Sbraccia P, Martinez-Tellez B, Woodward E, Yumuk V. (2025) A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of pharmacological treatments for obesity in adults. *Nat Med* 31(10):3317–3329.
96. Pardeshi G, Kumbhar UT, Kaviprawin M, Debnath A, Dubey AK, Deshmukh K, Goyal C, Gandhi AP. (2026) Effect of Tirzepatide on the Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus Among the People Living With Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clin Obes* 16(1):e70042.
97. Safwan M, Bourgleh MS, Alotaibi SA, Alotaibi E, Al-Ruqi A, El Raeya F. (2025) Gastrointestinal safety of semaglutide and tirzepatide vs. placebo in obese individuals without diabetes: a systematic review and meta analysis. *Ann Saudi Med* 45(2):129–143.
98. Tian Q, Song Y, Deng Y, Lin S. (2025) Efficacy and safety of tirzepatide for weight loss in patients with obesity or type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 16:1593134.
99. Wang J, Diao H, Sun W, Huan W, Wang Y, Ding L, Cui W, Ma K. (2025) Cardiometabolic risk effects of weight-loss medications: An updated network meta-analysis. *Diabetes Obesity Metabolism* 27(9):5311–5321.
100. Velji-Ibrahim J, Radadiya D, Devani K, Patel H, Nathani P, Hassan C, Pugliese N, Thompson C, Sharma P. (2025) Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Obesity Management in Adults With and Without Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Journal of Obesity* 2025(1):3897161.
101. Xie Z, Liang Z, Xie Y, Zheng G, Cao W. (2025) Comparative Safety of GLP-1/GIP Co-Agonists Versus GLP-1 Receptor Agonists for Weight Loss in Patients with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 18:2837–2849.
102. Yin Y, Zhang M, Cao Q, Lin L, Lu J, Bi Y, Chen Y. (2025) Efficacy of GLP-1 Receptor Agonist-Based Therapies on Cardiovascular Events and Cardiometabolic Parameters in Obese Individuals Without Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Diabetes* 17(4):e70082.
103. Sattar et al. (2023) Body Mass Index Shift and Associated Cardiometabolic Risk Factors in People With Obesity or Overweight: A Post Hoc Analysis From SURMOUNT-1. *Circulation* 148(Suppl_1):A14549–A14549.
104. EMA (2023). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee 25-28 September. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf (4.12.2024).
105. (2025) PRAC recommendations on signals Adopted at the 29 September-2 October 2025 PRAC meeting. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-september-2-october-2025-prac-meeting_en.pdf (14.5.2026).
106. FDA (2022). April-June 2022 Potential Signals of Serious Risks. New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (1.12.2023).
107. FDA (2023). July - September 2023 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (25.7.2024).
108. FDA (2024). January - March 2024 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (25.7.2024).
109. FDA. October - December 2024 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/october-december-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (27.5.2026).

110. (2026) FDA Drug Safety Communication Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-communications/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type> (14.5.2026).
111. (2025) April - June 2025 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/april-june-2025-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (14.5.2026).
112. FDA (2023). April-June 2023 Potential Signals of Serious Risks. New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (1.12.2023).
113. FDA (2024). Inter-governmental Working Meeting on Drug Compounding November 7-8, 2023. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/inter-governmental-working-meeting-drug-compounding-november-7-8-2023> (25.7.2024).
114. FDA (2024). Warning letter US Chem Labs. Dostęp: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/us-chem-labs-669074-02072024> (25.11.2024).
115. FDA (2024). Warning letter Nomida.biz. Dostęp: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/nomidabiz-687590-09122024> (25.11.2024).
116. FDA (2024). Warning letter Synthetix Inc. DBA Helix Chemical Supply. Dostęp: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/synthetix-inc-dba-helix-chemical-supply-668918-02072024> (25.11.2024).
117. FDA (2024) Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type> (26.11.2024).
118. FDA. (2024) FDA warns patients and health care professionals not to use compounded drugs from Fullerton Wellness. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-alerts-and-statements/fda-warns-patients-and-health-care-professionals-not-use-compounded-drugs-fullerton-wellness> (27.5.2026).
119. Charakterystyka produktu leczniczego Mounjaro. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pl.pdf (14.5.2026).
120. NIK. (2024) Informacja o wynikach kontroli. Profilaktyka i leczenie otyłości u osób dorosłych. Dostęp: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,28874,vp,31705.pdf> (9.4.2024).
121. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, Widmer D, Yumuk V, Schutz Y. (2019) European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obesity Facts* 12(1):40–66.
122. Bąk-Sosnowska et al. (2022) PTLO (2022) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Medycyna Praktyczna* Wydanie specjalne:1–87.
123. NICE. (2014) Overview | Obesity: identification, assessment and management | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189> (17.11.2023).
124. NICE (2024). Tirzepatide for managing overweight and obesity [ID6179]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11156/documents/html-content-8> (7.11.2024).
125. NICE (2023). Semaglutide for managing overweight and obesity. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta875> (14.11.2024).
126. Leigh Perreault, MDTirissa J Reid, MD. (2024) UpToDate: Obesity in adults: Drug therapy.
127. Bąk-Sosnowska et al. PTLO (2024). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Medycyna Praktyczna* wyd. specj.(wrzesień 2024):1–116.
128. Law MR, Morris JK, Wald NJ. (2009) Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338:b1665.
129. Baigent et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet* 366(9493):1267–1278.
130. Vesikansa A, Mehtälä J, Jokelainen J, Mutanen K, Lundqvist A, Laatikainen T, Ylisaukko-oja T, Saukkonen T, Pietiläinen KH. (2022) The association of body mass index with quality of life and working ability: a Finnish population-based study. *Qual Life Res* 31(2):413–423.
131. Sobczak K, Leoniuk K. (2019) Raport z badań. „Analiza doświadczeń pacjentów chorych na otyłość w kontaktach z personelem medycznym”. Gdański Uniwersytet Medyczny. Zakład Socjologii Medycyny i Patologii Społecznej Dostęp: <https://od-waga.org.pl/wp-content/uploads/2020/02/OD-WAGA->

GUMED_RAPORT_BADANIE_Relacje_pacjentow_z_otyloscia_w_relacjach_z_personelem_medycznym.pdf (15.1.2024).

132. Charakterystyka produktu leczniczego Wegovy (semaglutyd). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pl.pdf (27.11.2023).
133. Charakterystyka produktu leczniczego Saxenda (liraglutyd). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139439/anx_139439_pl.pdf (27.11.2023).
134. Gorgojo-Martínez et al. (2022) Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J Clin Med* 12(1):145.

12. Spis tabel i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICO	17
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji.....	28
Tabela 3.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – aktualizacja przeszukania pierwotnego.....	31
Tabela 4.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2)	41
Tabela 5.	Skrócona charakterystyka badań dla TZP	42
Tabela 6.	Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1 [22, 42]	46
Tabela 7.	Zmiana poszczególnych parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1 – analiza w podgrupach [6, 8, 13, 24, 25, 29]	46
Tabela 8.	Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych w 72 tyg. w badaniu SURMOUNT-1 [22]	49
Tabela 9.	Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych w 72 tyg. w badaniu SURMOUNT-1 – analiza w podgrupach [8, 13, 30, 103].....	50
Tabela 10.	Zmiana poziomu parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowych w badaniu SURMOUNT-1 [22, 32, 34, 42].....	51
Tabela 11.	Zmiana średniego 10-letniego przewidywanego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową w badaniu SURMOUNT-1 [16, 20].....	56
Tabela 12.	Zmiana średniego 10-letniego przewidywanego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową (%) w badaniu SURMOUNT-1 - analiza w podgrupach [16, 20, 62]	56
Tabela 13.	Odsetek pacjentów ze zmianą kategorii ryzyka ASCVD względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1 [17, 62].....	58
Tabela 14.	Ocena jakości życia w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1 [15, 22, 42]	59
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane raportowane w 76. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1 [22]	61
Tabela 16.	Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej (przed okresem randomizacji) w 72. tyg. w badaniu SURMOUNT-3 [38, 41]	64
Tabela 17.	Odsetek pacjentów uzyskujących docelową wartość parametrów antropometrycznych w badaniu SURMOUNT-3 [38, 41].....	65
Tabela 18.	Zmiana poszczególnych parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowej (przed okresem randomizacji) w badaniu SURMOUNT-3 [38]	66
Tabela 19.	Zmiana oceny jakości życia w 72. tyg. w badaniu SURMOUNT-3 [38, 70].....	67
Tabela 20.	Odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w zakresie jakości życia wg SF-36	67
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane raportowane w 76. tygodniu w badaniu SURMOUNT-3 [38]	68
Tabela 22.	Procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w 52. tygodniu w badaniu SURMOUNT-OSA [44].....	70
Tabela 23.	Zmiana wartości parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowej w 48. tygodniu w badaniu SURMOUNT-OSA [44]	71
Tabela 24.	Zmiana wartości parametrów oddechowych w 52. tygodniu względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-OSA [44]	71
Tabela 25.	Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości złagodzenia zaburzeń snu w badaniu SURMOUNT-OSA [44].....	72
Tabela 26.	Zmiana w zaburzeniach snu obejmująca wynik T w skali PROMIS względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-OSA [44, 79].....	73
Tabela 27.	Zmiana w skali ESS oraz skali FOSQ względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-OSA [79].....	73
Tabela 28.	Ocena jakości życia w 52. tyg. u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym w badaniu SURMOUNT-OSA [79].....	74

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURMOUNT w 76 tyg. [44]	75
Tabela 30. Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w populacji z PDB z badania SURMOUNT-1 [23]	77
Tabela 31. Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych w 176 tyg. w podgrupie PDB z badania SURMOUNT-1 [23]	79
Tabela 32. Procentowa zmiana poziomu parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowych w 176 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 – estymand EE [23]	80
Tabela 33. Zmiana średniego 10-letniego przewidywanego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową w badaniu SURMOUNT-1 [62]	82
Tabela 34. Odsetek pacjentów ze zmianą kategorii ryzyka ASCVD względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1 [17, 62]	82
Tabela 35. Odsetek pacjentów z nowo rozpoznanym T2DM w podgrupie PDB z badania SURMOUNT-1 [23]	83
Tabela 36. Ocena jakości życia w 176. tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 [23]	85
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane raportowane w 193. tyg. w podgrupie pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 [23]	87
Tabela 38. Wyniki badania z rzeczywistej praktyki klinicznej – Wu 2025 [87]	89
Tabela 39. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania tirzepatyd	93
Tabela 40. Działania niepożądane raportowane w bazie WHO (VigiBase), stan na dzień 14.05.2026 r.	94
Tabela 41. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, zawarte w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) dla tirzepatyd [119]	95
Tabela 42. Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej	97
	126
	126
	126
	127
	127
	128
	128
Tabela 50. Charakterystyka badania SURMOUNT-1	128
Tabela 51. Charakterystyka badania SURMOUNT-3	134
Tabela 52. Charakterystyka badania SURMOUNT-OSA-1/2	139
Tabela 53. Charakterystyka badania Wu 2025	144
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) badania SURMOUNT-1	147
Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) badania SURMOUNT-3	151
Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) badania SURMOUNT-OSA-1, PAP(-)	155
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) badania SURMOUNT-OSA-2, PAP(+)	158
Tabela 58. Ocena AMSTAR II zakwalifikowanych do analizy klinicznej przeglądów systematycznych (PS)	162
Tabela 59. Ocena wiarygodności badania Wu 2025 w skali NOS	164
Tabela 60. Podsumowanie oceny wiarygodności badania Wu 2025 w skali NOS	164
Tabela 61. Zmiana stosunku tłuszczowej do beztłuszczowej masy ciała od wartości wyjściowych do 72 tyg. w grupach wiekowych, w badaniu SURMOUNT-1 [7, 24]	165
Tabela 62. Definicje punktów końcowych występujących w badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-3 oraz SURMOUNT-OSA	170
Tabela 63. Tabela badań wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – przeszukanie dla interwencji	173
Tabela 64. Tabela badań wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów - aktualizacja przeszukania pierwotnego	181
Tabela 65. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	193

Tabela 66. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	196
Tabela 67. Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	199
Tabela 68. Formularz charakterystyki badań pierwotnych	202
Tabela 69. Formularz do charakterystyki badań nierandomizowanych	204
Tabela 70. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	206
Tabela 71. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	206

SPIS RYSUNKÓW

.....	30
.....	33
Rysunek 3. Schemat badania SURMOUNT-1	37
Rysunek 4. Schemat badania SURMOUNT-1 oceniającego podgrupę pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, przeprowadzonym w długim okresie obserwacji	37
Rysunek 5. Schemat badania SURMOUNT-3	39
Rysunek 6. Schemat badania SURMOUNT-OSA	41
Rysunek 7. Zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) [mm Hg] – analiza w podgrupach [32]	54
Rysunek 8. Zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) [mm Hg] – analiza w podgrupach [32]	55
Rysunek 9. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali klinicznie znaczącą poprawę w zakresie domeny zdrowia fizycznego (zmiana o $\geq 5,76$ względem baseline).....	60
Rysunek 10. Zmiana masy ciała w populacji z PDB z badania SURMOUNT-1 w długim okresie obserwacji [23]	78
Rysunek 11. Zmiana poziomu lipidów względem wartości wyjściowych w 176 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 – estymand EE [23].....	81
Rysunek 12. Skumulowane ryzyko rozwoju T2DM w 176 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 – estymand TRE [23].....	83
Rysunek 13. Skumulowana zapadalność na T2DM w 176 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 – estymand EE [23]	84
Rysunek 14. Skumulowana zapadalność na T2DM w 193 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 – analiza bezpieczeństwa SAS [23]	84
Rysunek 15. Zmiana stanu glikemicznego względem wartości wyjściowych w 176 tyg. i 193 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1 [23].....	85
Rysunek 16. Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36 w domenach funkcji fizycznych w 176 tyg. u pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 – estymand EE [23]	86
Rysunek 17. Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem IWQOL-Lite-CT dla wyniku złożonego w 176 tyg. u pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 – estymand EE [23]	86
Rysunek 18. Śmiertelność ogólna– analiza w podgrupach [87]	90
Rysunek 19. MACE – analiza w podgrupach [87]	90
Rysunek 20. MAKE – analiza w podgrupach [87]	91
Rysunek 21. Wykres Kaplana-Meiera dla analizy przeżycia dla TZP względem SOC – badanie Wu 2025 [87]	91
Rysunek 22. Zmiana składu masy tłuszczowej i beztłuszczowej w badaniu SURMOUNT-1	165
Rysunek 23. Procentowa zmiana masy ciała w podgrupach – podział ze względu na rasę [42]	166
Rysunek 24. Procentowa zmiana masy ciała w podgrupach – podział ze względu na pochodzenie etniczne [42].....	166
Rysunek 25. Procentowa zmiana masy ciała w podgrupach – podział ze względu na region rejestracji [42].....	166
Rysunek 26. Zmiana kategorii BMI raportowana w 72 tyg. w badaniu SURMOUNT-1	167
Rysunek 27. Ocena na jakości życia w skali SF-36 w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1 – analiza w podgrupach [15].....	168
Rysunek 28. Ocena na jakości życia w skali SF-36 w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-3 – analiza w podgrupach [70].....	169
Rysunek 29. Ocena jakości życia w skalach IWQOL-Lite-CT i EQ-5D-5L w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1 – analiza w podgrupach [15].....	169

Rysunek 30. Ocena jakości życia w skalach IWQOL-Lite-CT i EQ-5D-5L w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-3 – analiza w podgrupach [70].....	170
Rysunek 31. Częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki w czasie w badaniu SURMOUNT-1	170

Aneks A. Dodatkowe informacje do analizy klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

HTA Consulting 2026 (www.hta.pl) Strona 127

[illegible]

A.2.1. Charakterystyka badań RCT

SURMOUNT-1 [17, 22]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tirzepatytu w dawkach 5, 10 lub 15 mg podawanych raz w tygodniu jako uzupełnienie do interwencji zmiany stylu życia, w porównaniu do PLC stosowanej w uzupełnieniu do modyfikacji stylu życia, w populacji pacjentów z chorobą otyłościową (BMI ≥ 30 kg/m²) lub nadwagą (BMI ≥ 27 kg/m²) oraz chorobami współistniejącymi związanymi z masą ciała (z wyłączeniem T1DM i T2DM).	
Kryteria włączenia	
1. Wiek ≥ 18 lat (lub osiągnięcie pełnoletności, zgodnie z lokalnymi przepisami)	

SURMOUNT-1 [17, 22]

2. BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² i wcześniej zdiagnozowana ≥ 1 choroba współistniejąca związana z masą ciała:
 - a. nadciśnienie tętnicze: leczone lub SBP ≥ 130 mmHg lub DBP ≥ 80 mmHg;
 - b. dyslipidemia: leczona lub z LDL ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) lub trójglicerydami ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub HDL < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i HDL < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet
 - c. obturacyjny bezdech senny
 - d. choroba sercowo-naczyniowa (np. choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca klasy I-III wg NYHA).
3. Obecność co najmniej jednej nieudanej próby stosowania diety w celu utraty masy ciała w wywiadzie.
4. Osoby, które w opinii badacza są zdolne, dobrze zmotywowane i wyrażają chęć do:
 - a. nauczania się samodzielnego wstrzykiwania badanego leku (zgodnie z wymogami protokołu);
 - b. wstrzykiwania badanego leku (lub otrzymania zastrzyku od osoby przeszkolonej, gdy niewidomi);
 - c. przestrzegania procedur badania podczas całego czasu jego trwania.
5. Stosowanie skutecznej metody antykoncepcji zarówno przez mężczyzn jak i kobiety w wieku rozrodczym zgodnie z zapisami protokołu.
6. Kobiety nieplodne z powodu sterylizacji chirurgicznej, wady wrodzonej, brakiem miesiączki od ≥ 1 roku bez alternatywnej przyczyny medycznej (wiek ≥ 40 lat, brak terapii hormonalnej, hormon folikulotropowy ≥ 40 mIU/ml) lub ze zdiagnozowaną menopauzą (wiek ≥ 55 lat z brakiem miesiączki od ≥ 1 roku).
7. Kobiety w wieku rozrodczym posiadające negatywny wynik testu ciążyowego i nie karmiące piersią
8. Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

9. T1DM, T2DM, kwasica ketonowa lub stan hiperosmotyczny/ śpiączka w wywiadzie
10. Obecność wartości laboratoryjnych, sugerujących cukrzycę podczas badań przesiewowych, w tym ≥ 1 z następujących: HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol), stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l), przygodne stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) lub pomiar glukozy z 2-godzinnego OGTT ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)
11. Raportowana samodzielnie zmiana masy ciała > 5 kg w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym.
12. Wcześniejsze lub zaplanowane leczenie chirurgiczne otyłości (z wyjątkiem liposukcji lub abdominoplastyki, jeśli zostały wykonane > 1 rok przed badaniem przesiewowym).
13. Wcześniejsza lub zaplanowana endoskopowa lub oparta na urządzeniu terapia otyłości lub usunięcie urządzenia w ciągu ostatnich 6 mies. (np. ablacja śluzówki, embolizacja tętnicy żołądkowej, balon wewnątrzżołądkowy lub pomostowanie dwunastniczo-czce).
14. Zaburzenie czynności nerek mierzone jako eGFR < 30 ml/min/1,73 m².
15. Klinicznie istotne zaburzenia opróżniania żołądka (np. ciężka gastropareza cukrzycowa lub niedrożność ujścia żołądka) lub przewlekłe przyjmowanie leków wpływających na motorykę przewodu pokarmowego.
16. Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie
17. TSH poza zakresem 0,4-6,0 mIU/l podczas wizyty przesiewowej (wyjątek pacjenci leczeni z powodu niedoczynności tarczycy, pod warunkiem, że dawka zastępczego hormonu tarczycy była stabilna przez co najmniej 3 mies.).
18. Otyłość wywołana innymi zaburzeniami endokrynologicznymi (np. zespół Cushinga) lub zdiagnozowane monogenetyczne lub syndromiczne formy otyłości (np. niedobór receptora melanokortyny 4 lub zespół Pradera-Williego).
19. Pozytywny wywiad w zakresie znaczącego aktywnego lub niestabilnego dużego zaburzenia depresyjnego (MDD) lub innego poważnego zaburzenia psychicznego (np. schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa lub inne poważne zaburzenie nastroju lub lękowe) w ciągu ostatnich 2 lat.
20. Próby samobójcze w wywiadzie
21. Wynik PHQ-9 ≥ 15 podczas wizyty 1. lub 3. przed randomizacją.
22. Pozytywna odpowiedź na pytania kwestionariusza C-SSRS dotyczące myśli i/lub zachowań samobójczych uzyskana na 1., 2. lub 3. wizycie, przed randomizacją.
23. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥ 160 mmHg i/lub DBP ≥ 100 mmHg)
24. Jakikolwiek ze schorzeń układu sercowo-naczyniowego w ciągu 3 mies. przed randomizacją, w tym ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca.
25. Zastoinowa niewydolność serca klasy IV (wg klasyfikacji NYHA)
26. Ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby, objawy jakiegokolwiek choroby wątroby innej niż NAFLD lub wystąpienie nieprawidłowości laboratoryjnych podczas badań przesiewowych, takich jak: ALAT $> 3,0$ x GGN, ALP $> 1,5$ x GGN lub bilirubina całkowita $> 1,2$ x GGN (z wyłączeniem pacjentów z Zespołem Gilberta).
27. Pacjenci z NAFLD, u których poziom ALT wynosi > 3 x GGN
28. Wyjściowy poziom kalcytoniny w surowicy ≥ 20 ng/l, jeśli eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub ≥ 35 ng/l, jeśli eGFR < 60 ml/min/1,73 m².
29. Pozytywny wywiad rodzinny lub osobisty w zakresie raka rdzeniastego tarczycy lub zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 2.
30. Aktywny lub niewyleczony nowotwór złośliwy lub remisja klinicznie istotnego nowotworu złośliwego (innego niż rak podstawonokorkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ lub rak prostaty in situ) w ciągu ostatnich 5 lat.
31. Jakikolwiek stan stanowiący przeciwwskazanie do stosowania antagonistów GLP-1R.
32. Nadużywanie narkotyków lub alkoholu, zdiagnozowane zaburzenia odżywiania lub inne zaburzenia psychiczne lub jakiegokolwiek inny stan, który w opinii badacza może uniemożliwić przestrzeganie i ukończenie protokołu badania.
33. Zazywanie marihuany w ciągu 3 mies. od włączenia do badania i brak chęci zaprzestania jej używania w trakcie badania (używanie oleju z kannabidiolem jest również niewskazane).
34. Przeszczep narządu lub oczekiwanie na przeszczep.
35. Jakikolwiek schorzenie hematologiczne, które może zakłócać pomiar HbA1c (np. anemia hemolityczna, anemia sierpowata).
36. Przewlekłe stosowanie (> 14 dni) ogólnoustrojowej terapii glikokortykosteroidami (z wyłączeniem preparatów miejscowych,

SURMOUNT-1 [17, 22]

- wewnątrzgłaskowych, donosowych, dostawowych lub preparatów wziewnych) lub aktywna choroba autoimmunologiczna, która w opinii badacza wymaga lub będzie wymagać jednoczesnego stosowania ogólnoustrojowych glikokortykoidów.
37. Obecne lub wcześniejsze (w ciągu 3 mies. przed randomizacją) stosowanie leków, które mogą powodować znaczący przyrost masy ciała, w tym trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, atypowe leki przeciwpsychotyczne i leki stabilizujące nastrój (wyjątek selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny inne niż paroksetyn).
 38. Stosowanie leków lub alternatywnych środków wspomagających odchudzanie w ciągu 3 mies. przed randomizacją (nieodwołalne jest stosowanie metforminy lub innych leków obniżających poziom glukozy, również jeśli zostały one przepisane w związku z zespołem policystycznych jajników czy zapobieganiem cukrzycy.)
 39. Stosowanie środków antykoncepcyjnych w formie implantów lub iniekcji w ciągu 18 mies. przed badaniem przesiewowym.
 40. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni.
 41. Ukończenie lub wycofanie zgody na udział w badaniu lub udział w jakimkolwiek innym badaniu dla tirzepatytu po otrzymaniu co najmniej jednej dawki leku.
 42. Pracownik lub najbliższa rodzina pracownika ośrodka badawczego bezpośrednio związanego z badaniem lub pracownik firmy Eli Lilly.

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowe PK:**

- Procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w 72 tyg.
- Utrata masy ciała o $\geq 5\%$ w 72 tyg.

II-rzędowe PK:

- Zmniejszenie masy ciała o $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$, $\geq 25\%$ w 72 tyg. i 176 tyg.
- Procentowa zmiana masy ciała w 176 tyg. i 193 tyg.
- Utrata masy ciała o $\geq 5\%$ w 176 tyg.
- Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w 20 tyg. i 176 tyg.
- Zmiana obwodu talii względem wartości wyjściowej w 72 tyg. i 176 tyg.
- Zmiana BMI względem wartości wyjściowej w 72 tyg.
- Zmiana parametrów kardiometabolicznych (ciśnienia krwi, HbA1c, FG, insuliny, parametrów lipidowych, FFA).
- Ocena ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową (ASCVD, HF, CVD, T2DM)
- Procentowa zmiana całkowitej masy tłuszczowej względem baseline w 72 tyg. (podgrupa pacjentów poddanych absorpcjometrii o podwójnej energii - DXA)
- Jakość życia (SF-36, IWQOL-Lite-CT, EQ-5D-5L)
- Bezpieczeństwo terapii

Populacja					
Cecha populacji		TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15mg	PLC
Liczebność grupy		630d	636	630	643
Wiek [lata], średnia (SD)		45,6 (12,7)	44,7 (12,4)	44,9 (12,3)	44,4 (12,5)
Płeć, n (%)	Kobiety	426 (68)	427 (67)	425 (67)	436 (68)
	Mężczyźni	204 (32)	209(33)	205 (33)	207 (32)
Rasa ^c , n (%)	Rdenni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	56 (9)	58 (9)	59 (9)	58 (9)
	Azjatycka	68 (11)	71 (11)	66 (10)	71 (11)
	Czarna lub Afroamerykanie	48 (8)	47 (7)	51 (8)	55 (9)
	Biała	447 (71)	452 (71)	443 (70)	450 (70)
	Rdenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
Wiele		9 (1)	6 (1)	8 (1)	7 (1)
Czas trwania otyłości [lata], średnia (SD)		14,0 (10,81)	14,7 (11,05)	14,8 (10,75)	14,0 (10,71)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		37,4 (6,63)	38,2 (7,01)	38,1 (6,69)	38,2 (6,89)
Kategoria BMI, n (%)	<30 kg/m ²	38 (6)	38 (6)	40 (6)	24 (4)
	≥ 30 to <35 kg/m ²	241(38)	209 (33)	199 (32)	227 (35)

SURMOUNT-1 [17, 22]						
		≥35 to <40 kg/m²	174 (28)	187 (29)	179 (28)	180 (28)
		≥40 kg/m²	177 (28)	202 (32)	212 (34)	212 (33)
Masa ciała [kg], średnia (SD)			102,9 (20,71)	105,8 (23,32)	105,6 (22,92)	104,8 (21,37)
Obwód talii [cm], średnia (SD)			113,2 (14,25)	114,8 (15,80)	114,4 (15,59)	114,0 (14,92)
Powikłania związane ze zwiększoną masą ciała, n (%)	Nadciśnienie		205 (33)	208 (33)	207 (33)	199 (31)
	Dyslipidemia		201 (32)	188 (30)	182 (29)	186 (29)
	ASCVD		16 (3)	20 (3)	21 (3)	21 (3)
	PCOS		7 (1)	13 (2)	6 (1)	13 (2)
	OSA		41 (7)	51 (8)	46 (7)	59 (9)
	Choroba zwyrodnieniowa stawów		87 (14)	86 (14)	77 (12)	76 (12)
	Stany lękowe/depresja		119 (19)	101 (16)	94 (15)	108 (17)
	Niealkoholowe stłuszczenie wątroby		42 (7)	44 (7)	48 (8)	46 (7)
	Astma lub POChP		72 (11)	64 (10)	53 (8)	78 (12)
	Dna moczanowa		35 (6)	34 (5)	32 (5)	35 (5)
AHI [n zdarzeń/godz.], średnia (SD)			bd	bd	bd	bd
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe		123,6 (12,45)	123,8 (12,77)	123,0 (12,94)	122,9 (12,77)
	Rozkurczowe		79,3 (8,14)	79,9 (8,32)	79,3 (8,23)	79,6 (7,95)
HbA1c [%], średnia (SD)			5,6 (0,36)	5,6 (0,37)	5,6 (0,41)	5,6 (0,38)
Liczba powikłań związanych z masą ciała, n (%)	0		220 (35)	230 (36)	249 (40)	245 (38)
	1-2		295 (47)	294 (46)	284 (45)	280 (44)
	3-4		94 (15)	96 (15)	86 (14)	103 (16)
	≥5		21 (3)	16 (3)	11 (2)	15 (2)
Profil lipidowy [mg/dl], średnia (SD)	Cholesterol całkowity		187,1 (21,1)	190,7 (19,9)	187,4 (19,9)	186,4 (20,3)
	HDL		47,6 (26,6)	47,5 (26,1)	47,5 (25,5)	46,5 (26,9)
	LDL		108,7 (30,2)	111,5 (30,3)	109,5 (30,0)	108,4 (30,5)
	Trójglicerydy		128,9 (51,7)	126,5 (51,5)	127,9 (47,5)	130,5 (49,2)
Glukoza na czczo [mg/dl], średnia (SD)			95,4 (9,7)	95,5 (10,7)	95,3 (10,3)	95,7 (9,5)
Odsetek pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, n (%)			247 (39)	262 (41)	253 (40)	270 (42)
ASCVD grupa ryzyka, n (%) ^d	niskie		475 (77)	505 (82)	503 (83)	495 (80)
	graniczne		56 (9)	45 (7)	51 (8)	59 (9)
	pośrednie		76 (12)	60 (10)	49 (8)	62 (10)
	wysokie		7 (1)	6 (1)	6 (1)	6 (1)

SURMOUNT-1 [17, 22]	
Interwencja i komparator	
Układ badania	Równoległy 1:1:1:1
Schemat badania	TZP 5 mg vs TZP 10 mg vs TZP 15 mg vs PLC (wszystkie w dodatku do interwencji dotyczącej stylu życia)
	<u>Grupa badana:</u> 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, w okresie eskalacji dawki ≤20 tyg.
	<u>Grupa kontrolna:</u> PLC: PLC (odpowiadające TZP), s.c., QW Dawka początkowa 2,5 mg QW zwiększana o 2,5 mg co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej do 15 mg QW, w okresie eskalacji dawki ≤20 tyg.).
	<u>Interwencja dotycząca stylu życia:</u> Dieta o obniżonej kaloryczności (zdrowe, zbilansowane posiłki, z deficytem 500 kalorii dziennie) i zwiększona aktywność fizyczna (≥150 min. tygodniowo). Interwencja obejmowała regularne porady dotyczące zmiany stylu życia, prowadzone przez dietetyka lub wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia.
	<u>Schemat leczenia:</u> Trzy okresy badania tj. 4 tygodniowy przesiewowy, randomizowany i obserwacyjny. Leczenie kontynuowano przez 72 tyg., w tym 20 tyg. okresu eskalacji dawki, po tym okresie pacjenci, u których nie odnotowano stanu przedcukrzycowego przed randomizacją zostali włączeni do 4. tyg. okresu obserwacji, natomiast pozostali pacjenci kontynuowali leczenie przez dodatkowy 2. letni okres leczenia.
Kointerwencje	Dozwolone są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny inne niż paroksetyna
Okres interwencji/ obserwacji	72 tyg./ 4 tyg. (bezpieczeństwo)
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA
Randomizacja	TAK, komputerowa w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją w zależności od kraju, płci i obecności stanu przedcukrzycowego
Zaślepienie	TAK, podwójne (badacze, personel medyczny, monitorzy kliniczni i pacjenci)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS
Opis prawidłowy	
Utrata z badania, n (%)	Tirzepatyd TZP 5mg: 90 (14) pacjentów zaprzestano stosowania przypisanej terapii z powodu: • AE - 27 (4); • zgon - 3 (<1); • utrata w trakcie obserwacji - 15 (2); • decyzja badacza - 2 (<1); • ciąża - 4 (1); • wycofanie zgody - 34 (5); • inne - 5 (1)
	TZP 10mg: 104 (16) pacjentów zaprzestano stosowania przypisanej terapii z powodu: • AE - 45 (7); • zgon - 1 (<1); • utrata w trakcie obserwacji - 14 (2); • decyzja badacza - 3 (<1); • ciąża - 6 (1); • wycofanie zgody - 29 (5); • inne - 6 (1)
	TZP 15mg: 95 (15) pacjentów zaprzestano stosowania przypisanej terapii z powodu: • AE - 39 (6);

SURMOUNT-1 [17, 22]	
	• zgon – 1 (<1); • utrata w trakcie obserwacji – 11 (2); • decyzja badacza – 2 (<1); • ciąża – 5 (1); • wycofanie zgody – 28 (4); • inne – 9 (1) PLC: 170 (26) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu: • AE – 17 (3); • zgon – 3 (<1); • utrata w trakcie obserwacji – 38 (6); • decyzja badacza – 2 (<1); • ciąża – 4 (1); • wycofanie zgody – 87 (14); • naruszenie protokołu – 2 (<1); • inne – 17 (3)
Metodyka implementacji danych utraconych	Brakujące dane w 72 tyg. imputowano przy użyciu modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów - MMRM (braki spowodowane wyłącznie COVID-19) lub wielokrotnej imputacji (braki niezwiązane z COVID-19). W przypadku pacjentów z przedwczesnym przerwaniem leczenia ale obecnością pomiaru wykorzystano dane z ostatniej dokonanej obserwacji (LOCF, <i>last observation carried forward</i>). Dla estymady „skuteczność” braki danych uwzględniano za pomocą modelu MMRM, zakładając ich losowość (strategia hipotetyczna).
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (24.1)
Testowana hipoteza wyjściowa (I-rzędowy PK) ^b	Cel podstawowy: <i>Superiority</i> dla TZP 10 mg i/lub TZP 15 mg vs PLC Cel drugorzędny: <i>Superiority</i> dla TZP 5 mg vs PLC
Metoda analizy wyników	Skuteczność terapii: • mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku), • dodatkowo zastosowano dwie estymandy dla oceny z różnych perspektyw, które w różny sposób uwzględniały zdarzenia współistniejące (różne założenia i sposoby postępowania w obliczu braku danych): ○ <u>Estymanda „schemat leczenia”</u> (średni efekt leczenia TZP w porównaniu z placebo dla wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację, niezależnie od przerwania leczenia). Strategia hybrydowa uwzględniająca rzeczywiste dane od uczestników, którzy przegrali leczenie przedwcześnie oraz imputację losową dla brakujących wyników z powodu przyczyn losowych. W ramach estymandy stosowano analizę FAS (<i>full analysis set</i>, cała populacja badana) ○ <u>Estymanda „skuteczność”</u> (średni efekt leczenia TZP w porównaniu z placebo dla wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację, jeśli leczenie było podawane zgodnie z przeznaczeniem). Strategia hipotetyczna zakładająca, że uczestnicy stosują się do zaleceń przez cały okres badania, niezależnie od faktycznego przebiegu leczenia (wszystkie wyniki są mierzone, jakby uczestnicy nie przerywali leczenia). W ramach estymandy stosowano analizę EAS (<i>efficacy analysis set</i>, populacja mITT przestrzegająca schematu leczenia). Bezpieczeństwo terapii: • mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku),
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	Niska
Lokalizacja badania	119 ośrodków w 9 krajach (Argentyna, Brazylia, Chiny, Indie, Japonia, Meksyk, Federacja Rosyjska, Tajwan i Stany Zjednoczone)
Sponsor badania	Eli Lilly

ASCVD – miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego; AHI – średnia częstość bezdechów i sypień oddechów w ciągu godziny snu (apnea-hypopnea index); OSA – obturacyjny bezdech senny; PCOS – zespół policystycznych jajników; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

a) ograniczona liczba osób ze strony sponsora zostanie odśledzona w zakresie przydziałów leczenia, w razie potrzeby do analizy okresowej i blokady bazy danych pierwotnego punktu końcowego (tydzień 72). Dopuszcza się awaryjne odśledzenie za pośrednictwem IWRS, wyłącznie w przypadku, gdy dobro pacjenta wymaga znajomości jego przydziału do leczenia;

b) w badaniu dla każdej dawki testowano hipotezę superiority, która obejmowała różne punkty końcowe w zależności od zastosowanego porównania. W niniejszej tabeli przedstawiono opis dla I. rzędowego punktu końcowego, natomiast sposób testowania dla pozostałych punktów końcowych został szczegółowo opisany w protokole badania;

c) Pacjenci sami określali swoją rasę i pochodzenie

d) raportowane na niższej liczbie pacjentów tj. n = 614, 616, 609 i 622 odpowiednio dla TZP 5, 10, 15 mg i PLC.

Tabela 51.
Charakterystyka badania SURMOUNT-3

SURMOUNT-3 [38]
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tirzepatyd w maksymalnie tolerowanej dawce (10/15 mg) podawanej raz w tygodniu jako uzupełnienie do interwencji zmiany stylu życia, w porównaniu do PLC stosowanej w uzupełnieniu do modyfikacji stylu życia, w populacji pacjentów z chorobą otyłościową (BMI ≥ 30 kg/m²) lub nadwagą (BMI ≥ 27 kg/m²) oraz chorobami współistniejącymi związanymi z masą ciała (z wyłączeniem T1DM i T2DM), u których w wyniku 12-tygodniowego okresu zintensyfikowanego programu modyfikacji stylu życia, odnotowano utratę masy ciała o $\geq 5,0\%$.
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥ 18 lat (lub osiągnięcie pełnoletności, zgodnie z lokalnymi przepisami) 2. BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² i wcześniej zdiagnozowana ≥ 1 choroba współistniejąca związana z masą ciała: a. nadciśnienie tętnicze: leczone lub SBP ≥ 130 mmHg lub DBP ≥ 80 mmHg; b. dyslipidemia: leczone lub z LDL ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) lub trójglicerydami ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub HDL < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i HDL < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet c. obturacyjny bezdech senny d. choroba sercowo-naczyniowa (np. choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca klasy I-III wg NYHA). 3. Obecność co najmniej jednej nieudanej próby stosowanie diety w celu utraty masy ciała w wywiadzie 4. Osoby, które w opinii badacza są zdolne, dobrze zmotywowane i wyrażają chęć do: a. nauczania się samodzielnego wstrzykiwania badanego leku (zgodnie z wymogami protokołu); b. wstrzykiwania badanego leku (lub otrzymania zastrzyku od osoby przeszkolonej, gdy niewidomi); c. przestrzegania procedur badania podczas całego czasu jego trwania. 5. Stosowanie skutecznej metody antykoncepcji zarówno przez mężczyzn jak i kobiety w wieku rozrodczym zgodnie z zapisami protokołu. 6. Kobiety nieplodne z powodu sterylizacji chirurgicznej, wady wrodzonej, brakiem miesiączki od ≥ 1 roku bez alternatywnej przyczyny medycznej (wiek ≥ 40 lat, brak terapii hormonalnej, hormon folikulotropowy ≥ 40 mIU/ml) lub ze zdiagnozowaną menopauzą (wiek ≥ 55 lat z brakiem miesiączki od ≥ 1 roku). 7. Kobiety w wieku rozrodczym posiadające negatywny wynik testu ciążowego i nie karmiące piersią. 8. Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia
1. T1DM, T2DM, kwasica ketonowa lub stan hiperosmotyczny / śpiączka w wywiadzie 2. Obecność wartości laboratoryjnych, sugerujących cukrzycę podczas badań przesiewowych, w tym ≥ 1 z następujących: HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol), stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub przygodne stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l). 3. Raportowana samodzielnie zmiana masy ciała > 5 kg w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. 4. Wcześniejsze lub zaplanowane leczenie chirurgiczne otyłości (z wyjątkiem liposukcji lub abdominoplastyki, jeśli zostały wykonane > 1 rok przed badaniem przesiewowym). 5. Wcześniejsza lub zaplanowana endoskopowa lub oparta na urządzeniu terapia otyłości lub usunięcie urządzenia w ciągu ostatnich 6 mies. (np. ablacja śluzówki, embolizacja tętnicy żołądkowej, balon wewnątrżołądkowy lub pomostowanie dwunastniczo-czcze). 6. Zaburzenie czynności nerek mierzone jako eGFR < 30 ml/min/1,73 m². 7. Klinicznie istotne zaburzenia opróżniania żołądka (np. ciężka gastropareza cukrzycowa lub niedrożność ujścia żołądka) lub przewlekłe przyjmowanie leków wpływających na motorykę przewodu pokarmowego. 8. Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie. 9. TSH poza zakresem 0,4-6,0 mIU/l podczas wizyty przesiewowej (wyjątek pacjenci leczeni z powodu niedoczynności tarczycy, pod warunkiem, że dawka zastępczego hormonu tarczycy była stabilna przez co najmniej 3 mies.). 10. Otyłość wywołana innymi zaburzeniami endokrynologicznymi (np. zespół Cushinga) lub zdiagnozowane monogenetyczne lub syndromiczne formy otyłości (np. niedobór receptora melanokortyny 4 lub zespół Pradera-Williego). 11. Pozytywny wywiad w zakresie znaczącego aktywnego lub niestabilnego dużego zaburzenia depresyjnego (MDD) lub innego poważnego zaburzenia psychicznego (np. schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa lub inne poważne zaburzenie nastroju lub lękowe) w ciągu ostatnich 2 lat. 12. Próby samobójcze w wywiadzie 13. Wynik PHQ-9 ≥ 15 podczas wizyty 1. 14. Pozytywna odpowiedź na pytania kwestionariusza C-SSRS dotyczące myśli i/lub zachowań samobójczych uzyskana na 1., lub 2. wizycie. 15. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥ 160 mmHg i/lub DBP ≥ 100 mmHg) 16. Jakiegokolwiek ze schorzeń układu sercowo-naczyniowego w ciągu 3 mies. przed wizytą 2., w tym ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. 17. Zastoinowa niewydolność serca klasy IV (wg klasyfikacji NYHA) 18. Ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby, objawy jakiegokolwiek choroby wątroby innej niż NAFLD lub wystąpienie nieprawidłowości laboratoryjnych podczas badań przesiewowych, takich jak: ALAT $> 3,0 \times$ GGN, ALP $> 1,5 \times$ GGN lub bilirubina całkowita $> 1,2 \times$ GGN (z wyłączeniem pacjentów z Zespołem Gilberta). 19. Pacjenci z NAFLD, u których poziom ALT wynosi $> 3 \times$ GGN 20. Wyściowy (wizyta 1) poziom kalcytoniny w surowicy ≥ 20 ng/l, jeśli eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub ≥ 35 ng/l, jeśli eGFR < 60 ml/min/1,73 m². 21. Pozytywny wywiad rodzinny lub osobisty w zakresie raka rdzeniastego tarczycy lub zespołu mnogich nowotworów

SURMOUNT-3 [38]

- gruczołów dokrewnych typu 2.
22. Aktywny lub niewyleczony nowotwór złośliwy lub remisja klinicznie istotnego nowotworu złośliwego (innego niż rak podstawonokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ lub rak prostaty in situ) w ciągu ostatnich 5 lat.
 23. Jakikolwiek stan stanowiący przeciwwskazanie do stosowania antagonistów GLP-1R.
 24. Nadużywanie narkotyków lub alkoholu, zdiagnozowane zaburzenia odżywiania lub inne zaburzenia psychiczne lub jakikolwiek inny stan, który w opinii badacza może uniemożliwić przestrzeganie i ukończenie protokołu badania.
 25. Zażywanie marihuany w ciągu 3 mies. od włączenia do badania i brak chęci zaprzestania jej używania w trakcie badania (używanie oleju z kannabidiolem jest również niewskazane).
 26. Przeszczep narządu lub oczekiwanie na przeszczep.
 27. Jakikolwiek schorzenie hematologiczne, które może zakłócać pomiar HbA1c (np. anemia hemolityczna, anemia sierpowata).
 28. Przewlekłe stosowanie (>14 dni) ogólnoustrojowej terapii glikokortykosteroidami (z wyłączeniem preparatów miejscowych, wewnątrzgałkowych, donosowych, dostawowych lub preparatów wziewnych) lub aktywna choroba autoimmunologiczna, która w opinii badacza wymaga lub będzie wymagać jednoczesnego stosowania ogólnoustrojowych glikokortykoidów.
 29. Obecne lub wcześniejsze (w ciągu 3 mies. przed randomizacją) stosowanie leków, które mogą powodować znaczący przyrost masy ciała, w tym trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, atypowe leki przeciwpsychotyczne i leki stabilizujące nastrój (wyjątek selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny inne niż paroksetyn).
 30. Stosowanie leków lub alternatywnych środków wspomagających utratę masy ciała w ciągu 3 mies. przed randomizacją (stosowanie metforminy lub jakiegokolwiek innych leków obniżających poziom glukozy, niezależnie od tego, czy zostały przepisane w celu leczenia zespołu policystycznych jajników czy zapobiegania cukrzycy).
 31. Stosowanie środków antykoncepcyjnych w formie implantów lub iniekcji w ciągu 18 mies. przed badaniem przesiewowym.
 32. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni.
 33. Ukończenie lub wycofanie zgody na udział w badaniu lub udział w jakimkolwiek innym badaniu dla tirzepatytu po otrzymaniu co najmniej jednej dawki leku.
 34. Pracownik lub najbliższa rodzina pracownika ośrodka badawczego bezpośrednio związanego z badaniem lub pracownik firmy Eli Lilly.

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowe PK:**

- Procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w 72 tyg.
- Utrata masy ciała o $\geq 5\%$ w 72 tyg.

II-rzędowe PK:

- Zmniejszenie masy ciała o $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$ i $\geq 25\%$ w 72 tyg.
- Odsetek pacjentów, którzy w 72. tyg. utrzymali $\geq 80\%$ utraty masy ciała osiągniętej w 12 tyg. okresie wprowadzającym
- Zmiana obwodu talii względem wartości wyjściowej w 72 tyg.
- Zmiana całkowitej masy ciała względem wartości wyjściowej w 72 tyg.
- Zmiana BMI względem wartości wyjściowej w 72 tyg.
- Zmiana poziomu kardiometabolicznych czynników ryzyka tj. ciśnienia krwi, HbA1c, glukozy i insuliny na czczo, parametrów lipidowych oraz FFA względem wartości wyjściowej w 72 tyg.
- Jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-36 ver 2, IWQOL-Lite-CT lub EQ-5D-5L w 72 tyg.
- Bezpieczeństwo.

Populacja		
Cecha populacji	TZP MTD	PLC
Liczebność grupy	287	292
Wiek [lata], średnia (SD)	45,4 (12,6)	45,7 (11,8)
Płeć, n (%)	Kobiety	181 (63)
	Mężczyźni	106 (37)
Rasa, n (%)	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	2 (1)
	Azjatycka	2 (1)
	Czarna lub Afroamerykanie	31 (11)
	Biała	246 (86)
	Wiele	6 (2)
Czas trwania otyłości [lata], średnia (SD)	15,4 (11,6)	14,8 (10,8)
BMI [kg/m²] średnia (SD)	36,1 (6,1)	35,7 (6,4)

SURMOUNT-3 [38]			
Kategoria BMI, n (%)	<27 kg/m ²	5 (2)	12 (4)
	≥27 i <30 kg/m ²	32 (11)	38 (13)
	≥30 i <35 kg/m ²	100 (35)	107 (37)
	≥35 i <40 kg/m ²	95 (33)	79 (27)
	≥40 kg/m ²	55 (19)	56 (19)
Masa ciała [kg], średnia (SD)		102,5 (22,1)	101,3 (20,7)
Obwód talii [cm], średnia (SD)		109,3 (15,2)	109,6 (15,1)
Powikłania związane z otyłością, n (%)	Nadciśnienie	95 (33)	104 (36)
	Dyslipidemia	71 (25)	81 (28)
	ASCVD	5 (2)	6 (2)
	PCOS	8 (4)	8 (4)
	OSA	25 (9)	34 (12)
	Choroba zwyrodnieniowa stawów	43 (15)	48 (16)
	Zaburzenia lękowe/depresja	61 (21)	55 (19)
	Niealkoholowe stłuszczenie wątroby	9 (3)	16 (6)
	Astma lub POChP	21 (7)	31 (11)
	Dna moczanowa	6 (2)	9 (3)
AHI liczba zdarzeń/godz. (SD)		bd	bd
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe	121,4 (12,7)	120,5 (12,4)
	Rozkurczowe	79,1 (8,9)	78,1 (9,2)
HbA1c [%], średnia (SD)		5,3 (0,4)	5,4 (0,4)
Liczba powikłań związanych z masą ciała, n (%)	0	96 (33)	100 (34)
	1	102 (36)	81 (28)
	2	48 (17)	54 (18)
	3	22 (8)	36 (12)
	4	14 (5)	14 (5)
	≥5	5 (2)	7 (2)
Profil lipidowy[mg/dl], średnia (SD)	Cholesterol całkowity	185,2 (37,2)	185,3 (38,2)
	Cholesterol HDL	48,4 (12,7)	49,3 (12,9)
	Cholesterol LDL	112,5 (32,5)	112,3 (32,3)
	Trójglicerydy	121,4 (55,7)	118,6 (53,3)
Glukoza na czczo [mg/dl], średnia (SD)		92,6 (11,3)	91,3 (9,4)
Odsetek pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, n (%)		bd	bd
ASCVD grupa ryzyka, n (%)		bd	bd
Interwencja i komparator			

SURMOUNT-3 [38]	
Układ badania	Równoległy 1:1
Schemat badania	TZP MTD vs PLC (wszystkie w dodatku do interwencji dotyczącej stylu życia) <u>Grupa badana:</u> TZP MTD: TZP w maksymalnie tolerowanej dawce tj. 10 lub 15 mg s.c., QW Dawka początkowa 2,5 mg QW zwiększana o 2,5 mg co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej, w okresie eskalacji dawki ≤20 tyg. <u>Grupa kontrolna:</u> PLC: PLC (odpowiadające TZP), s.c., QW Dawka początkowa 2,5 mg QW zwiększana o 2,5 mg co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej, w okresie eskalacji dawki ≤20 tyg. <u>Interwencja dotycząca stylu życia:</u> Dieta o obniżonej kaloryczności (zdrowe, zbilansowane posiłki, z deficytem 500 kalorii dziennie) i zwiększona aktywność fizyczna (≥150 min. tygodniowo). Interwencja obejmowała regularne porady dotyczące zmiany stylu życia, prowadzone przez dietetyka lub wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia. <u>Schemat leczenia:</u> Badanie składało się z 4 okresów: 2-tyg. okresu przesiewowego, 12-tyg. okresu wstępnego podczas którego uczestnicy otrzymali intensywny program modyfikacji stylu życia w celu osiągnięcia ≥5,0% utraty masy ciała, 72-tyg. okres leczenia, w tym 20-tyg. okres zwiększania dawki oraz 4-tyg. okres obserwacji bezpieczeństwa
	Dozwolone są selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny inne niż paroksetyna. Nie dozwolono stosowania metforminy lub innych leków obniżających poziom glukozy, niezależnie od przepisania w celu zapobiegania PCOS czy cukrzycy.
	Okres interwencji/ obserwacji
	72 tyg. / 4 tyg. (bezpieczeństwo)
METODYKA	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA
Randomizacja	TAK, komputerowa w układzie 1:1 ze stratyfikacją w zależności od kraju, płci i procentowej redukcji masy ciała w okresie wprowadzającym (<10 vs ≥10%)
Zaslepienie	TAK, poczwórne (badacze, monitor kliniczny, personel medyczny, pacjenci)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS
Utrata z badania, n (%)	TZP MTD: 61 (21) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu: • AE - 29 (10) • zgon - 1 (<1) • utrata w trakcie obserwacji - 4 (1) • decyzja badacza - 3 (1) • ciąża - 1 (<1) • wycofanie zgody - 18 (6) • inne - 5 (2) PLC: 89 (30) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu: • AE - 5 (2) • zgon - 1 (<1) • utrata w trakcie obserwacji - 19 (7) • decyzja badacza - 4 (1) • ciąża - 1 (<1)

SURMOUNT-3 [38]	
	• naruszenie protokołu - 1 (<1) • wycofanie zgody - 42 (14) • inne - 16 (5)
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku brakujących danych z powodu COVID-19, dane te uznano za braki losowe i imputowano przy użyciu wszystkich dostępnych niebrakujących danych z tej samej grupy. Brakujące dane z innych powodów będą imputowane na podstawie danych uczestników tej samej grupy leczenia, którzy zakończyli udział w badaniu przedwcześnie, ale mieli ocenioną skuteczność. Dla estymady „skuteczność” braki danych uwzględniano za pomocą modelu MMRM, zakładając ich losowość (strategia hipotetyczna).
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (26.0)
Testowana hipoteza wyjściowa (I-rzędowy PK) ^a	Superiority dla TZP MTD vs PLC
Metoda analizy wyników	Skuteczność terapii • mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku), • dodatkowo zastosowano dwie estymandy dla oceny z różnych perspektyw, które w różny sposób uwzględniały zdarzenia współistniejące (różne założenia i sposoby postępowania w obliczu braku danych): - o <u>Estymanda „schemat leczenia”</u> (średni efekt leczenia TZP w porównaniu z placebo dla wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację, niezależnie od przerwania leczenia). Strategia hybrydowa uwzględniająca rzeczywiste dane od uczestników, którzy przegrali leczenie przedwcześnie oraz imputację losową dla brakujących wyników z powodu przyczyn losowych. W ramach estymandy stosowano analizę FAS (<i>full analysis set</i>, cała populacja badana). - o <u>Estymanda „skuteczność”</u> (średni efekt leczenia TZP w porównaniu z placebo dla wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację, jeśli leczenie było podawane zgodnie z przeznaczeniem). Strategia hipotetyczna zakładająca, że uczestnicy stosują się do zaleceń przez cały okres badania, niezależnie od faktycznego przebiegu leczenia (wszystkie wyniki są mierzone, jakby uczestnicy nie przerywali leczenia). W ramach estymandy stosowano analizę EAS (<i>efficacy analysis set</i>, populacja mITT przestrzegająca schematu leczenia). Bezpieczeństwo terapii: • mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku).
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	Niska
Lokalizacja badania	62 ośrodki w 3 krajach (USA, Argentyna i Brazylia)
Sponsor badania	Eli Lilly

ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa; AHI - średnia częstość bezdechów i sypień oddechów w ciągu godziny snu (*sleep apnea-hypopnea index*); OSA – obturacyjny bezdech senny; PCOS – zespół policystycznych jajników; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

a) ograniczona liczba osób ze strony sponsora zostanie odśledzona w zakresie przydziałów leczenia, w razie potrzeby do analizy okresowej i blokady bazy danych pierwotnego punktu końcowego (tydzień 72). Dopuszcza się awaryjne odśledzenie za pośrednictwem IWRS, wyłącznie w przypadku, gdy dobro pacjenta wymaga znajomości jego przydziału do leczenia;

b) w badaniu testowano hipotezę superiority, która obejmowała różne punkty końcowe w zależności od zastosowanego porównania. W niniejszej tabeli przedstawiono opis dla I. rzędowego punktu końcowego, natomiast sposób testowania dla pozostałych punktów końcowych został szczegółowo opisany w protokole badania.

c) Pacjenci sami określali swoją rasę i pochodzenie

Tabela 52.
Charakterystyka badania SURMOUNT-OSA-1/2

SURMOUNT-OSA-1/2 [44]
Dwa wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania fazy III, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trizepatydu w maksymalnie tolerowanej dawce (10/15 mg) podawanej raz w tygodniu jako uzupełnienie do interwencji zmiany stylu życia, w porównaniu do PLC stosowanej w uzupełnieniu do modyfikacji stylu życia, w populacji pacjentów z chorobą otyłościową (BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI ≥ 27 kg/m² - Japonia) oraz umiarkowanym do ciężkim obturacyjnym bezdechem sennym. SURMOUNT OSA-1 (PAP(-)): badanie obejmujące populację pacjentów niestosujących i niezamierzających stosować terapii PAP w trakcie badania (wentylacja mechaniczna dodatnim ciśnieniem). SURMOUNT OSA-2 (PAP(+)): badanie obejmujące populację pacjentów, którzy stosowali terapię PAP przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem i którzy planowali kontynuować terapię PAP podczas trwania badania.
Kryteria włączenia
35. Badania w populacji PAP(-) i PAP(+): - Wiek ≥ 18 lat (lub osiągnięcie pełnoletności, zgodnie z lokalnymi przepisami). - Umiarkowany do ciężkiego obturacyjny bezdech senny, z AHI ≥ 15, zdiagnozowany za pomocą PSG, domowego testu bezdechu sennego (HSAT) lub innej metody zgodnie z lokalnymi wytycznymi. - AHI ≥ 15 w PSG w ramach badania podczas wizyty 1. - Osoby, które w opinii badacza są zdolne, dobrze zmotywowane i wyrażają chęć do: - nauczenia się samodzielnego wstrzykiwania badanego leku (zgodnie z wymogami protokołu); - wstrzykiwania badanego leku (lub otrzymania zastrzyku od osoby przeszkolonej, gdy niewidomi); - przestrzegania procedur badania podczas całego czasu jego trwania. - BMI ≥ 30 kg/m² - Obecność co najmniej jednej nieudanej próby stosowania diety w celu utraty masy ciała w wywiadzie. - Kobiety w wieku rozrodczym posiadające negatywny wynik testu ciążowego i nie karmiące piersią - Stosowanie skutecznej metody antykoncepcji zarówno przez mężczyzn jak i kobiety w wieku rozrodczym zgodnie z zapisami protokołu - Zdolność do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, która obejmuje zgodność z wymogami i ograniczeniami wymienionymi w protokole. Badanie PAP(-): - Uczestnicy, którzy nie są w stanie lub nie chcą stosować terapii PAP. Pacjenci nie mogą stosować terapii PAP przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą 1. Badanie PAP(+): - Pacjenci, którzy stosowali terapię PAP przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem i którzy planują kontynuować terapię PAP podczas trwania badania.
Kryteria wykluczenia
3. Badania w populacji PAP(-) i PAP(+): - T1DM, T2DM, kwasica ketonowa lub stan hiperosmotyczny / śpiączka w wywiadzie - HbA1c $\geq 8,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) podczas wizyty 1. - Wcześniejsza lub planowana operacja bezdechu sennego lub poważna operacja ucha, nosa lub gardła, w tym tonsillektomia i adenoidektomia, które mogą wpływać na oddychanie. - Znaczące nieprawidłowości twarzowo-czaszkowe mogące wpływać na oddychanie. - Rozpoznanie centralnego lub mieszanego bezdechu sennego z odsetkiem bezdechów/spłyceń oddechów $\geq 50\%$ lub rozpoznanie oddechu Cheyne'a-Stokesa - Zespół hipowentylacji związany z otyłością lub hiperkapnią w ciągu dnia - Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego innymi urządzeniami niż PAP (np. aparatem dentystycznym) lub inne leczenie, które w opinii badacza może wpływać na wyniki badania, chyba że uczestnik wyrazi zgodę na zaprzestanie tego leczenia podczas wizyty 1 i przez cały czas trwania badania. - Choroby układu oddechowego i nerwowo-mięśniowego, które w opinii badacza mogłyby wpływać na wyniki badania. - Raportowana samodzielnie zmiana masy ciała > 5 kg w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. - Wcześniejsze lub zaplanowane leczenie chirurgiczne otyłości (z wyjątkiem liposukcji lub abdominoplastyki, jeśli zostały wykonane > 1 rok przed badaniem przesiewowym). - Wcześniejsza lub zaplanowana endoskopowa lub oparta na urządzeniu terapia otyłości lub usunięcie urządzenia w ciągu ostatnich 6 mies. (np. ablacja śluzówki, embolizacja tętnicy żołądkowej, balon wewnętrznożołądkowy lub pomostowanie dwunastniczo-czcze). - Klinicznie istotne zaburzenia medyczne, behawioralne lub psychiatryczne inne niż OSA, które są związane z bezsennością lub nadmierną sennością. - Zaburzenie czynności nerek mierzone jako eGFR < 30 ml/min/1,73 m². - Klinicznie istotne zaburzenia opróżniania żołądka (np. ciężka gastropareza cukrzycowa lub niedrożność ujścia żołądka) lub przewlekłe przyjmowanie leków wpływających na motorykę przewodu pokarmowego. - Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie - TSH poza zakresem 0,4-6,0 mIU/l podczas wizyty przesiewowej (wyjątek pacjenci leczeni z powodu niedoczynności tarczycy, pod warunkiem, że dawka zastępczego hormonu tarczycy była stabilna przez co najmniej 3 mies.). - Otyłość wywołana innymi zaburzeniami endokrynologicznymi (np. zespół Cushinga) lub zdiagnozowane monogenetyczne lub syndromiczne formy otyłości (np. niedobór receptora melanokortyny 4 lub zespół Pradera-Williego). - Pozytywny wywiad w zakresie znaczącego aktywnego lub niestabilnego dużego zaburzenia depresyjnego (MDD) lub

SURMOUNT-OSA-1/-2 [44]

- innego poważnego zaburzenia psychicznego (np. schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa lub inne poważne zaburzenie nastroju lub lękowe) w ciągu ostatnich 2 lat.
19. Próby samobójcze w wywiadzie
 20. Wynik PHQ-9 ≥ 15 podczas wizyty 1 lub 2.
 21. Pozytywna odpowiedź na pytania kwestionariusza C-SSRS dotyczące myśli i/lub zachowań samobójczych uzyskana na 1., lub 2. wizycie.
 22. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥ 160 mmHg i/lub DBP ≥ 100 mmHg) podczas 1. Wizyty
 23. Jakiegokolwiek ze schorzeń układu sercowo-naczyniowego w ciągu 3 mies. przed wizytą 2., w tym ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca.
 24. Zabieg CV wykonany mniej niż 3 miesiące przed 1. wizytą lub planowany
 25. Zastoinowa niewydolność serca klasy IV (wg klasyfikacji NYHA)
 26. Ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby, objawy jakiegokolwiek choroby wątroby innej niż NAFLD lub wystąpienie nieprawidłowości laboratoryjnych podczas badań przesiewowych, takich jak: $\text{ALAT} > 3,0 \times \text{GGN}$, $\text{ALP} > 1,5 \times \text{GGN}$ lub bilirubina całkowita $> 1,2 \times \text{GGN}$ (z wyłączeniem pacjentów z Zespołem Gilberta).
 27. Wyjściowy (wizyta 1) poziom kalcytoniny w surowicy ≥ 20 ng/l, jeśli eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub ≥ 35 ng/l, jeśli eGFR < 60 ml/min/1,73 m².
 28. Pozytywny wywiad rodzinny lub osobisty w zakresie raka rdzeniastego tarczycy lub zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 2.
 29. Aktywny lub niewyleczony nowotwór złośliwy lub remisja klinicznie istotnego nowotworu złośliwego (innego niż rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ lub rak prostaty in situ) w ciągu ostatnich 5 lat.
 30. Jakiegokolwiek stan stanowiący przeciwwskazanie do stosowania antagonistów GLP-1R.
 31. Nadużywanie narkotyków lub alkoholu, zdiagnozowane zaburzenia odżywiania lub inne zaburzenia psychiczne lub jakiegokolwiek inny stan, który w opinii badacza może uniemożliwić przestrzeganie i ukończenie protokołu badania.
 32. Zazywanie marihuany w ciągu 3 mies. od włączenia do badania i brak chęci zaprzestania jej używania w trakcie badania (używanie oleju z kannabidiolem jest również niewskazane).
 33. Przeszczep narządu lub oczekiwanie na przeszczep narządu
 34. Wymagane stosowanie dodatkowego tlenu
 35. Przewlekłe stosowanie (> 14 dni) ogólnoustrojowej terapii glikokortykosteroidami (z wyłączeniem preparatów miejscowych, wewnątrzgałkowych, donosowych, dostawowych lub preparatów wziewnych) lub aktywna choroba autoimmunologiczna, która w opinii badacza wymaga lub będzie wymagała jednoczesnego stosowania ogólnoustrojowych glikokortykoidów
 36. Obecne lub wcześniejsze (w ciągu 3 mies. przed randomizacją) stosowanie leków, które mogą powodować znaczący przyrost masy ciała, w tym trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, atypowe leki przeciwpsychotyczne i leki stabilizujące nastrój (wyjątek selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny inne niż paroksetyn).
 37. Stosowanie leków lub alternatywnych środków wspomagających utratę masy ciała w ciągu 3 mies. przed randomizacją (stosowanie metforminy lub jakiegokolwiek innych leków obniżających poziom glukozy, niezależnie od tego, czy zostały przepisane w celu leczenia zespołu policystycznych jajników czy zapobiegania cukrzycy).
 38. Stosowanie leków pobudzających w okresie krótszym niż 3 miesiące przed 1. wizytą (np. modafinil, amodafinil, solriamfetol, pitolisant, amfetamina, deksroamfetamina, deksmetylofenidat, metylofenidat i lisdexamfetamina).
 39. Stosowanie leków nasennych, mirtazapiny, opioidów, trazodonu w okresie krótszym niż 3 miesiące przed 1. Wizytą
 40. Stosowanie GLP-1 RA w okresie krótszym niż 3 miesiące przed 1. Wizytą.
 41. Stosowanie jakiegokolwiek leków dostępnych bez recepty lub na receptę, które mogłyby wpłynąć na ocenę nadmiernej senności.
 42. Niechęć do odstawienia ziołowych leków dostępnych bez recepty lub suplementów diety, które w opinii badacza mogą zakłócać badanie.
 43. Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym obejmującym badany produkt lub innym rodzaju badań medycznych uznanych za niezgodne z tym badaniem pod względem naukowym lub medycznym.
 44. Uprzednie przydzielenie do badanej interwencji w tym badaniu lub jakimkolwiek innym badaniu dotyczącym tirzepatyd.
 45. Uczestnictwo w ciągu ostatnich 30 dni (4 miesiące w przypadku badań prowadzonych w Japonii, 3 miesiące w przypadku badań prowadzonych w Wielkiej Brytanii) w badaniu klinicznym obejmującym badaną interwencję. Jeśli poprzednia interwencja jest naukowo lub medycznie niezgodna z tym badaniem i ma długi okres półtrwania, przed badaniem przesiewowym powinny upłynąć 3 miesiące lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy).
 46. Pracownik lub najbliższa rodzina pracownika ośrodka badawczego bezpośrednio związanego z badaniem lub pracownik firmy Eli Lilly.
 47. Jakiegokolwiek schorzenia, które w opinii badacza stanowią przeciwwskazanie do udziału w badaniu.

Badanie PAP(-):

1. Brak dodatkowych kryteriów

Badanie PAP(+):

1. Pacjenci, którzy mają obowiązki osobiste lub zawodowe lub zdaniem badacza znajdują się w sytuacji, która sprawia, że przerwanie terapii PAP na 7 dni przed testem PSG w trakcie trwania badania byłoby niebezpieczne.
2. Nie chcą przerwać terapii PAP na 7 dni przed testem PSG w trakcie trwania badania.

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowe PK:**

- Zmiana AHI od wartości wyjściowej do 52. tyg.

II-rzędowe PK:

- Procentowa zmiana AHI od wartości wyjściowej do 52. tyg.
- Odssetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję AHI < 5 lub AHI 5-14 z ESS ≤ 10
- Redukcja zdarzeń AHI o $\geq 50\%$

SURMOUNT-OSA-1/-2 [44]

- Procentowa zmiana masy ciała od wartości wyjściowej do 52. tyg.
- Zmiana obciążenia niedotlenieniem specyficznego dla bezdechu sennego (SASHB) od wartości wyjściowej do 52. tyg.
- Zmiana zaburzeń snu (wyniku T zaburzeń snu w skali PROMIS, w skali ESS oraz FOSQ) do 52. tyg.
- Zmiana parametrów kardiometabolicznych (ciśnienie, hsCRP)
- Jakość życia (ocena w skali SF-36v2, EQ-5D-5L)
- Bezpieczeństwo

POPULACJA				
Cecha populacji		PAP(-)		PAP(+)
		TZP MTD	PLC	TZP MTD Placebo
Liczebność grupy		114	120	120 115
Wiek [lata], średnia (SD)		47,3 (11,0)	48,4 (11,9)	50,8 (10,7) 52,7 (11,3)
Płeć, n (%)	Kobiety	36 (32)	41 (34)	33 (28) 32 (28)
	Mężczyźni	78 (68)	79 (66)	87 (72) 83 (72)
Rasa lub grupa etniczna, n (%)	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	9 (8)	9 (8)	10 (8) 9 (8)
	Azjatycka	23 (20)	24 (20)	17 (14) 16 (14)
	Czarna lub Afroamerykanie	6 (5)	7 (6)	8 (7) 3 (3)
	Biała	74 (65)	80 (67)	85 (71) 86 (75)
	Wiele	2 (2)	0	- -
	Hiszpanie lub Latynosi	51 (45)	47 (39)	38 (32) 38 (33)
Czas trwania otyłości [lata], średnia (SD)		bd	bd	bd bd
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		39,7 (7,3)	38,6 (6,7)	38,6 (6,1) 38,7 (6,0)
Kategoria BMI (%)	<35 kg/m ²	33 (29)	44 (37)	33 (28) 33 (29)
	≥35 i <40 kg/m ²	39 (34)	35 (29)	47 (39) 41 (36)
	≥40 kg/m ²	42 (37)	41 (34)	39 (33) 40 (35)
Masa ciała [kg] średnia (SD)		116,7 (24,6)	112,8 (22,6)	115,8 (21,5) 115,1 (22,7)
Obwód talii [cm] średnia (SD)		122,6 (16,6)	119,8 (14,8)	120,7 (13,1) 121,0 (14,0)
Powikłania związane z otyłością, n (%)	Nadciśnienie	84 (74)	93 (78)	91 (76) 91 (79)
	Stan przedcukrzycowy	74 (65)	78 (65)	69 (58) 64 (58)
	Dyslipidemia	91 (80)	98 (82)	100 (83) 97 (84)
AHI [liczba zdarzeń/godz.], średnia (SD)		52,9±30,5	50,1 (31,5)	46,1 (22,4) 53,1 (30,2)
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe	128,4 (12,2)	130,3 (10,7)	130,5 (14,3) 130,5 (12,8)
	Rozkurczowe	83,7 (8,9)	84,0 (8,6)	83,2 (8,2) 80,5 (8,6)
HbA1c [%], średnia (SD)		5,69 (0,37)	5,64 (0,35)	5,62 (0,37) 5,65 (0,44)
Liczba powikłań związanych z masą ciała, n (%)	0	0	0	0 0
	≥1	114 (100)	120 (100)	120 (100) 115 (100)
Profil lipidowy [mg/dl], średnia	Cholesterol całkowity	bd	bd	bd bd

SURMOUNT-OSA-1/-2 [44]					
(SD)	HDL	bd	bd	bd	bd
	LDL	bd	bd	bd	bd
	Trójglicerydy	bd	bd	bd	bd
Glukoza na czczo [mg/dl], średnia (SD)		bd	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, n (%)		74 (85)	78 (85)	69 (58)	64 (56)
ASCVD grupa ryzyka, n (%)		bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator					
Układ badania		Równoległy 1:1			
Schemat obu badań był identyczny zaprezentowano go łącznie:					
TZP MTD (10 lub 15 mg) vs PLC					
(wszystkie w dodatku do interwencji dotyczącej stylu życia)					
Schemat badania	<u>Grupa badana:</u> TZP MTD: TZP w maksymalnie tolerowanej dawce tj. 10 lub 15 mg s.c., QW Dawka początkowa 2,5 mg QW zwiększana o 2,5 mg co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej, w okresie eskalacji dawki ≤20 tyg.				
	<u>Grupa kontrolna:</u> PLC: PLC (odpowiadające TZP), s.c., QW Dawka początkowa 2,5 mg QW zwiększana o 2,5 mg co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej, w okresie eskalacji dawki ≤20 tyg.				
	<u>Interwencja dotycząca stylu życia:</u> Dieta o obniżonej kaloryczności (zdrowe, zbilansowane posiłki, z deficytem 500 kalorii dziennie) i zwiększona aktywność fizyczna (≥150 min. tygodniowo). Interwencja obejmowała regularne porady dotyczące zmiany stylu życia, prowadzone przez dietetyka lub wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia.				
	<u>Schemat leczenia:</u> Trzy okresy badania tj. 4 tygodniowy przesiewowy, randomizowany i obserwacyjny. Uczestnicy otrzymywali TZP MTD lub placebo podczas planowanego 52-tyg. okresu, który obejmował okres zwiększania dawki trwający 20 tyg. a następnie podani zostali 4-tyg. obserwacji bezpieczeństwa.				
	Dozwolone są selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny inne niż paroksetyna. Nie dozwolono stosowania metforminy lub innych leków obniżających poziom glukozy, niezależnie od przepisania w celu zapobiegania PCOS czy cukrzycy				
Kointerwencje					
Okres interwencji/ obserwacji	52 tyg. / 4 tyg. (bezpieczeństwo)				
METODYKA (identyczna w obu badaniach)					
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)		IIA			
Randomizacja		TAK, komputerowa w układzie 1:1 ze stratyfikacją w zależności od kraju lub regionu geograficznego, wyjściowej kategorii nasilenia AHI i pici.			
Zaślepienie		TAK, podwójne (pacjent, badacz, personel medyczny)			
Ukrycie kodu alokacji		Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS			
Utrata z badania, n (%)	PAP(-)		PAP(+)		
	TZP MTD: 17 (15) pacjentów zaprzestowało stosowania przypisanej terapii z powodu:		TZP MTD: 12 (10) pacjentów zaprzestowało stosowania przypisanej terapii z powodu:		
	• AE – 5 (4) • błędnie przypisane leczenie 5 (4) • braku skuteczności 1 (1) • utrata w trakcie obserwacji 3 (3)		• AE – 4 (3) • błędnie przypisane leczenie 2 (2) • decyzja badacza – 1 (1) • wycofanie zgody 4 (3) • inne 1 (1)		

SURMOUNT-OSA-1/-2 [44]	
	- naruszenie protokołu 1 (1) - Wycofanie się z badania 2 (2) PLC: 36 (30) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu: - AE – 2 (2) - błędnie przypisane leczenie - 10 (8) - nie przestrzeganie schematu leczenia - 1 (1) - decyzja badacza - 1 (1) - cięża - 1 (1) - wycofanie zgody - 21 (18) PLC: 30 (26) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu: - AE – 8 (7) - błędnie przypisane leczenie - 4 (3) - nie przestrzeganie schematu leczenia - 1 (1) - brak leczenia 1 (1) - wycofanie zgody - 15 (13) - inne – 1 (1)
Metodyka implementacji danych utraconych	W badaniu imputacja danych utraconych różniła się w zależności od zastosowanego estymandu. W estymandzie TRE brakujące wartości będą imputowane za pomocą wielokrotnej imputacji, uwzględniającej przyczyny zdarzeń międzyczasowych (metoda Rubin). Z kolei w przypadku estymandu EE nie stosowano imputacji.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (26.1)
Testowana hipoteza wyjściowa (I-rzędowy PK) ^b	Superiority dla TZP MTD vs PLC
Metoda analizy wyników	Skuteczność terapii: - mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku), - dodatkowo zastosowano dwie estymandy dla oceny z różnych perspektyw, które w różny sposób uwzględniały zdarzenia współistniejące (różne założenia i sposoby postępowania w obliczu braku danych): <u>Estymanda „schemat leczenia”</u> (średni efekt leczenia TZP w porównaniu z placebo dla wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację, niezależnie od przerwania leczenia). Strategia hybrydowa uwzględniająca rzeczywiste dane od uczestników, którzy przegrali leczenie przedwcześnie oraz imputację losową dla brakujących wyników z powodu przyczyn losowych. W ramach estymandu stosowano analizę FAS (<i>full analysis set</i>, cała populacja badana). <u>Estymanda „skuteczność”</u> (średni efekt leczenia TZP w porównaniu z placebo dla wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację, jeśli leczenie było podawane zgodnie z przeznaczeniem). Strategia hipotetyczna zakładająca, że uczestnicy stosują się do zaleceń przez cały okres badania, niezależnie od faktycznego przebiegu leczenia (wszystkie wyniki są mierzone, jakby uczestnicy nie przerywali leczenia). W ramach estymandu stosowano analizę EAS (<i>efficacy analysis set</i>, populacja mITT przestrzegająca schematu leczenia). Bezpieczeństwo terapii: - mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku)
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	Niska
Lokalizacja badania	60 ośrodków w 9 krajach (Australia, Brazylia, Chiny, Czechy, Japonia, Meksyk, Niemcy, Tajwan, USA)
Sponsor badania	Eli Lilly

ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa; AHI - średnia częstość bezdechów i sypień oddechów w ciągu godziny snu (*sleep apnea-hypopnea index*); OSA – obturacyjny bezdech senny;

a) ograniczona liczba osób ze strony sponsora zostanie odśledzona w zakresie przydziałów leczenia, w razie potrzeby do analizy okresowej i blokady bazy danych pierwotnego punktu końcowego (tydzień 72). Dopuszcza się awaryjne odśledzenie za pośrednictwem IWRS, wyłącznie w przypadku, gdy dobro pacjenta wymaga znajomości jego przydziału do leczenia;

b) w badaniu testowano hipotezę superiority, która obejmowała różne punkty końcowe w zależności od zastosowanego porównania. W niniejszej tabeli przedstawiono opis dla I. rzędowego punktu końcowego, natomiast sposób testowania dla pozostałych punktów końcowych został szczegółowo opisany w protokole badania.

c) Pacjenci sami określali swoją rasę i pochodzenie

A.2.2. Charakterystyka badania RWD

Tabela 53.
Charakterystyka badania Wu 2025

Wu 2025 [87]		
Retrospektywne badanie kohortowe mające na celu ocenę skuteczności leczenia TZP w porównaniu do modyfikacji stylu życia na wyniki kliniczne, w populacji pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym i chorobą otyłościową (BMI ≥ 30 kg/m ²). Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem danych zebranych w grudniu 2024 r. z bazy TriNetX Global Collaborative Network z okresu od 1 stycznia 2022 r. do 30 listopada 2024 r.		
Kryteria włączenia		
1. Wiek ≥ 18 lat 2. Zdiagnozowany obturacyjny bezdech senny i choroba otyłościowa (BMI ≥ 30 kg/m²) 3. Odnotowane więcej niż 2 wizyty w podmiocie leczniczym 4. Grupa TZP: przepisanie TZP w ciągu 3 miesięcy od rozpoznania OSA i otyłości 5. Grupa kontrolna: stosowanie interwencji stylu życia (dietetycznych, aktywności fizycznej lub behawioralnych), bez stosowania TZP.		
Kryteria wykluczenia		
1. Wcześniejsze stosowanie TZP 2. Wcześniejsze stosowanie interwencji dotyczących stylu życia w grupie kontrolnej, 3. Wystąpienie MACE lub MAKE w okresie 3 miesięcy przed datą rozpoczęcia obserwacji*, 4. BMI < 30 kg/m² w ciągu 3 miesięcy przed datą rozpoczęcia obserwacji*.		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowe PK: • śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny II-rzędowe PK: • poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) • poważne zdarzenia nerkowe (MAKE) • analiza przeżycia (Kaplan-Meier)		
Populacja		
Cecha populacji		SOC
Liczebność grupy		21 150
Wiek [lata], średnia (SD)		53,8 (13,3)
Płeć, n (%)	Kobiety	10 643 (50,3)
	Mężczyźni	9 278 (43,9)
Rasa, n (%)	Azjatycka	315 (1,5)
	Czarna lub Afroamerykanie	2 741 (12,8)
	Biała	14 509 (68,6)
	Inna	633 (3)
	Nieznana	2 784 (13,2)
Czas trwania otyłości [lata], średnia (SD)		bd
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		bd
Kategoria BMI, n (%)	≥ 30 kg/m ²	21 150 (100)
	< 30 kg/m ²	0 (0)
Masa ciała [kg], średnia (SD)		bd
Obwód talii [cm], średnia (SD)		bd

Wu 2025 [87]			
Powikłania związane ze zwiększoną masą ciała, n (%)	OSA	21 150 (100)	21 150 (100)
	Nadciśnienie	13 561 (64,1)	13 366 (63,2)
	Dyslipidemia	12 422 (58,7)	12 259 (58)
	Cukrzyca typu 2	9 733 (46)	9 750 (46,1)
	Przewlekła choroba nerek	2 117 (10)	2 108 (10)
	Choroba zwyrodnieniowa stawów	5 007 (23,7)	4 888 (23,1)
	Przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych	5 376 (25,4)	5 323 (25,2)
	Niewydolność serca	2 353 (11,1)	2 274 (10,8)
	Dna moczanowa	980 (4,6)	942 (4,5)
AHI [n zdarzeń/godz.], średnia (SD)		bd	bd
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe	bd	bd
	Rozkurczowe	bd	bd
HbA1c [%], średnia (SD)		bd	bd
Liczba powikłań związanych z masą ciała, n (%)		bd	bd
Profil lipidowy [mg/dl], średnia (SD)	Cholesterol całkowity	bd	bd
	HDL	bd	bd
	LDL	bd	bd
	Trójglicerydy	bd	bd
Glukoza na czczo [mg/dl], średnia (SD)		bd	bd
Odsetek pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, n (%)		bd	bd
ASCVD grupa ryzyka, n (%)		bd	bd
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy, grupy dopasowano 1:1 metodą propensity score matching (PSM, dopasowanie na podstawie prawdopodobieństwa przypisania do grupy) na podstawie danych z 12 miesięcy przed datą rozpoczęcia obserwacji*. Równowagę uznano za osiągniętą przy standaryzowanej różnicy średnich <0,1		
Schemat badania	TZP vs SOC <u>Grupa badana:</u> autorzy badania nie podają informacji o dawkowaniu TZP, ponadto niejasne jest, czy pacjenci stosowali TZP w uzupełnieniu do modyfikacji stylu życia, niemniej jednak pacjentów włączano na podstawie kodu recepty, co oznacza, że przyjmowali oni TZP w ramach rutynowej opieki. Z tego względu należy założyć, że dawkowanie TZP było zgodne ze standardem postępowania <u>Grupa kontrolna:</u> pacjenci objęci poradnictwem dietetycznym (medyczna terapia żywieniowa, edukacja żywieniowa, terapia żywieniowa lub edukacja w zakresie diety redukującej masę ciała) lub z zakresu aktywności fizycznej, w tym bezpośrednie 15 min behawioralne poradnictwo		
Kointerwencje	Statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny / antagoniści receptora angiotensyny II, β-blokery, blokery kanału wapniowego, diuretyki, biguanidy, pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynodiony, inhibitory dipeptydylopeptydazy-4, inhibitory kotransportera sodowo-		

Wu 2025 [87]	
glukozowego typu 2, insulina i jej analogi, glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe	
Okres interwencji/ obserwacji	bd/ do 1 roku od daty rozpoczęcia obserwacji ^a
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIID
Utrata z badania, n (%)	Brak utraty pacjentów z badania: 0 (0%)
Metodyka implementacji danych utraconych	Nie stosowano imputacji brakujących danych. W analizie przeżycia pacjentów cenzorowano w momencie, gdy przestawali dostarczać dodatkowych informacji, przy czym obserwację wyników prowadzono od pierwszego dnia po dacie rozpoczęcia obserwacji ^a do momentu wystąpienia zdarzenia, ostatniej wizyty klinicznej, zgonu lub upływu 1 roku
Sposób raportowania danych	Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 lub kodami przypisanymi do procedur medycznych
Metoda analizy wyników	Analizą objęto wszystkich pacjentów włączonych do dopasowanych grup (kohorty PSM), a ich wyniki raportowano w oparciu o modele analizy przeżycia, które uwzględniały zarówno osoby ze zdarzeniami, jak i te, które ukończyły obserwację bez wystąpienia punktu końcowego
Ocena w skali NOS	8/9
Lokalizacja badania	Nie dotyczy (analiza danych pozyskanych z globalnej platformy TriNetX)
Sponsor badania	Badanie niezależne

a) Data rozpoczęcia obserwacji (*index date*) definiowana jako data rozpoczęcia leczenia TZP w grupie TZP oraz data rozpoczęcia interwencji stylu życia w grupie kontrolnej

A.2.3. Ocena wiarygodności badań

A.2.3.1 OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ RANDOMIZOWANYCH

Tabela 54.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) badania SURMOUNT-1

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	Referencja: SURMOUNT-1
Projekt badania	☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	TZP 10 mg + 15 mg + SOC
Komparator	PLC + SOC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1. Procentowa zmiana masy ciała od wartości wyjściowej do 72. tygodnia 2. Utrata masy ciała o $\geq 5\%$ w 72 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<u>Oszacowania w estymandzie TRE</u> - wykazano wyższość TZP 10/ 15 mg względem PLC z następującą różnicą w średnich/proporcjach: TZP 10 mg: LSMD = -16,4 [-17,9; -14,8], p <0,001; TZP 15 mg: LSMD = -17,8 [-19,3; -16,3], p <0,001 TZP 10 mg: 88,9% vs 34,5%, OR = 2,57 [2,13; 3,11], p <0,001; TZP 15 mg: 90,9% vs 34,5%, OR = 2,63 [2,18; 3,19], p <0,001 <u>Oszacowania w estymandzie EE</u> - wykazano wyższość TZP 10/ 15 mg względem PLC z następującą różnicą w średnich/proporcjach: TZP 10 mg: LSMD = -18,9 [-20,0; -17,8], p <0,001; TZP 15 mg: LSMD = -20,1 [-21,2; -19,0], p <0,001 TZP 10 mg: 96,2% vs 27,9%, OR = 3,46 [2,83; 4,22], p <0,001; TZP 15 mg: 96,3% vs 27,9%, OR = 3,46 [2,83; 4,23], p <0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona komputerowo z wykorzystaniem systemu IWRS ze stratyfikacją ze względu na kraj, płeć oraz obecność lub brak stanu przedcukrzycowego. Randomizacja w układzie 1:1:1:1 do jednego z czterech ramion.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie poczwórnie zaślepione (pacjent, badacz, personel medyczny, monitor kliniczny) do czasu zakończenia badania. Interwencje podawano w identycznych jednodawkowych wstrzykiwaczach. Dopuszczono możliwość awaryjnego odślepiania, przy użyciu IWRS, wyłącznie gdy dobre samopoczucie pacjenta wymaga wiedzy o przydzielonym leczeniu.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	W celu zachowania zaślepienia ustalono ograniczoną liczbę osób ze strony sponsora, która zostanie odślepiona w odniesieniu do przydziałów leczenia, w miarę potrzeb do analizy okresowej i do blokady bazy danych w 72 tyg. obserwacji.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność analiza mITT (pacjenci z ≥ 1 dawką leku), dodatkowo w badaniu zastosowano dwa estymandy pozwalające na ocenę z dwóch perspektyw. Estymand schematu leczenia (TRE) gdzie analiza obejmuje całą populację badana (analiza FAS) niezależnie od przestrzegania schematu leczenia. Z kolei estymand skuteczności (EE) pozwalał na ocenę efektu terapeutycznego u pacjentów, którzy przestrzegali schematu leczenia przez cały okres badania (analiza EAS).	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%.	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Pacjenci, u których nie zarejestrowano wyników byli imputowani przy wykorzystaniu MMRM (braki spowodowane wyłącznie COVID-19) lub wielokrotnej imputacji (niezwiązane z COVID-19). Ponadto, w przypadku pacjentów z przedwczesnym przerwaniem leczenia ale obecnością pomiaru wykorzystano dane z ostatniej dokonanej obserwacji (LOCF)	T
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w oparciu o zdefiniowany protokół pomiaru, który przeprowadzano w sposób spójny z wykorzystaniem skalibrowanej elektronicznej wagi, zdolnej do pomiaru masy ciała w kg z dokładnością do jednego miejsca po przecinku. Wszystkie pomiary masy ciała dla danego uczestnika powinny być wykonywane na tej samej wadze, o ile to możliwe, o zbliżonej porze rano, po opróżnieniu pęcherza moczowego, na czczo.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono/zdefiniowano w ten sam sposób w każdej z grup, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacz był zaślepiony	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, zgodnie z którym badanie przeprowadzano. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analizowane punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania. Sporządzono plan analizy statystycznej i zdefiniowano sposób analizy danych dla wszystkich grup.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; ND – nie dotyczy.

Tabela 55.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) badania SURMOUNT-3

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SURMOUNT-3
Projekt badania	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	TZP MTD (10/15 mg) +SOC
Komparator:	PLC+SOC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1. Procentowa zmiana masy ciała od wartości wyjściowej do 72. tygodnia 2. Utrata masy ciała o $\geq 5\%$ w 72 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<u>Oszacowania w estymandzie TRE</u> - wykazano wyższość TZP MTD względem PLC z następującą różnicą w średnich/proporcjach: 1. ETD = -20,8 [-23,2; -18,5], p <0,001; 2. 87,5% vs 16,5%, OR = 34,6 [19,2; 62,6], p<0,001 <u>Oszacowania w estymandzie EE</u> - wykazano wyższość TZP MTD względem PLC z następującą różnicą w średnich/proporcjach: 1. ETD = -24,5 [-26,1; -22,8], p <0,001; 2. 94,4% vs 10,7%, OR = 130,4 [70,0; 242,8], p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
☒ Protokół badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona komputerowo z wykorzystaniem systemu IWRS ze stratyfikacją ze względu na kraj, płeć oraz procentową redukcję masy ciała w okresie wprowadzającym (<10 vs ≤10%). Randomizacja w układzie 1:1 do jednego z dwóch ramion.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niska
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie poczwórnienie zaślepione (pacjent, badacz, personel medyczny, monitor kliniczny) do czasu zakończenia badania. Interwencje podawano w identycznych jednodawkowych wstrzykiwaczach. Dopuszczono możliwość awaryjnego odślepiania z uwagi na AE, przy użyciu IWRS, wyłącznie gdy dobre samopoczucie pacjenta wymaga wiedzy o przydzielonym leczeniu.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność analiza mITT (pacjenci z ≥ 1 dawką leku), dodatkowo w badaniu zastosowano dwa estymandy pozwalające na ocenę z dwóch perspektyw. Estymand schematu leczenia (TRE) gdzie analiza obejmuje całą populację badaną (analiza FAS) niezależnie od przestrzegania schematu leczenia. Z kolei estymand skuteczności (EE) pozwalał na ocenę efekt terapeutycznego u pacjentów, którzy przestrzegali schematu leczenia przez cały okres badania (analiza EAS).	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niska
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brakujące dane wynikające wyłącznie z pandemii COVID-19 lub kłeski żywiołowej (po wykluczeniu innych przyczyn braków danych) były uznawane za brakujące losowo i imputowane na podstawie wszystkich dostępnych danych dotyczących głównego punktu końcowego w tej samej grupie leczenia. Brakujące dane z innych powodów będą imputowane na podstawie danych uczestników tej samej grupy leczenia, którzy zakończyli udział w badaniu przedwcześnie, ale mieli ocenioną skuteczność.	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niska
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w oparciu o zdefiniowany protokół pomiaru, który przeprowadzano w sposób spójny z wykorzystaniem skalibrowanej elektronicznej wagi, zdolnej do pomiaru masy ciała w kg z dokładnością do jednego miejsca po przecinku. Wszystkie	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
	pomiary masy ciała dla danego uczestnika powinny być wykonywane na tej samej wadze, o ile to możliwe, o zbliżonej porze rano, po opróżnieniu pęcherza moczowego, na czczo.	
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono/zdefiniowano w ten sam sposób w każdej z grup, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacz był zaślepiony	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niska
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	Sporządzono protokół badania, zgodnie z którym badanie przeprowadzono. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analizowane punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania. Sporządzono plan analizy statystycznej i zdefiniowano sposób analizy danych dla wszystkich	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niska
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

Tabela 56.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) badania SURMOUNT-OSA-1, PAP(-)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) M	
Szczegóły badania	
Referencja	SURMOUNT-OSA-1 (PAP(-))
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	TZP MTD (10/15 mg) +SOC
Komparator:	PLC+SOC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	Zmiana AHI od wartości początkowej do 54. tygodnia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	<u>Oszacowanie w estymandzie TRE:</u> wykazano wyższość TZP MTD nad PLC, z różnicą w proporcji: ETD = -20,0 [-25,8; -14,2], p<0,001 <u>Oszacowanie w estymandzie EE:</u> wykazano wyższość TZP MTD nad PLC, z różnicą w proporcji: ETD = -22,5 [-28,7; -16,4]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☒	Protokół badania
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)
☐	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☐	Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐	Wniosek do komisji etyki badań
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Osobista komunikacja z badaczem
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) M		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona komputerowo z wykorzystaniem systemu IWRS ze stratyfikacją ze względu na kraj, płeć, region geograficzny oraz wyjściowej kategorii nasilenia AHI.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w układzie 1:1 do jednego z dwóch ramion.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie poczwórnienie zaślepione (pacjent, badacz, personel medyczny) do czasu zakończenia badania.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Interwencje podawano w identycznych jednodawkowych wstrzykiwaczach. Dopuszczono możliwość awaryjnego odślepienia z uwagi na AE, przy użyciu IWRS, wyłącznie gdy dobre samopoczucie pacjenta wymaga wiedzy o przydzielonym leczeniu.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność analiza mITT (pacjenci z ≥ 1 dawką leku), dodatkowo w badaniu zastosowano dwa estymandy pozwalające na ocenę z dwóch perspektyw. Estymand schematu leczenia (TRE) gdzie analiza obejmuje całą populację badaną (analiza FAS) niezależnie od przestrzegania schematu leczenia. Z kolei estymand skuteczności (EE) pozwalał na ocenę efekt terapeutycznego u pacjentów, którzy przestrzegali schematu leczenia przez cały okres badania (analiza EAS).	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) M		
analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W badaniu imputacja danych utraconych różniła się w zależności od zastosowanego estymanda. W estymandzie TRE brakujące wartości będą imputowane za pomocą wielokrotnej imputacji, uwzględniającej przyczyny zdarzeń międzyczasowych (metoda Rubina). Z kolei w przypadku estymandu EE nie stosowano imputacji.	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w oparciu o zdefiniowany protokół. Wskaźnik AHI oceniano za pomocą polisomnografii. Pomiary zostaną przeprowadzone podczas całonocnych wizyt w klinice zgodnie z planem badania. Dane z polisomnografii (obejmujące AHI) będą odczytywane i oceniane centralnie według kryteriów AASM 1B.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono/zdefiniowano w ten sam sposób w każdej z grup, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacz był zaślepiony	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym,	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) M		
którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Sporządzono protokół badania, zgodnie z którym badanie przeprowadzano. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analizowany punkt końcowy i sposób pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania. Sporządzono plan analizy statystycznej i zdefiniowano sposób analizy danych dla wszystkich	N
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

Tabela 57.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) badania SURMOUNT-OSA-2, PAP(+)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SURMOUNT-OSA-2 (PAP(+))
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Interwencja

TZP MTD (10/15 mg) +SOC

Komparator:

PLC+SOC

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Zmiana AHI od wartości początkowej do 54. tygodnia

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Oszacowanie w estymandzie TRE: wykazano wyższość TZP MTD nad PLC, z różnicą w proporcji: ETD = -23,8 [-29,6; -17,9], p <0,001

Oszacowanie w estymandzie EE: wykazano wyższość TZP MTD nad PLC, z różnicą w proporcji: ETD = -24,4 [-30,3; -18,6]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona komputerowo z wykorzystaniem systemu IWRS ze stratyfikacją ze względu na kraj, płeć, region geograficzny oraz wyjściowej kategorii nasilenia AHI.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w układzie 1:1 do jednego z dwóch ramion.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie poczwórnienie zaślepienie (pacjent, badacz, personel medyczny) do czasu zakończenia badania. Interwencje podawano w identycznych jednodawkowych wstrzykiwaczach. Dopuszczono możliwość awaryjnego odślepienia z uwagi na AE, przy użyciu IWRS, wyłącznie gdy dobre samopoczucie pacjenta wymaga wiedzy o przydzielonym leczeniu.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność analiza mITT (pacjenci z ≥ 1 dawką leku), dodatkowo w badaniu zastosowano dwa estymandy pozwalające na ocenę z dwóch perspektyw. Estymand schematu leczenia (TRE) gdzie analiza obejmuje całą populację badana (analiza FAS) niezależnie od przestrzegania schematu leczenia. Z kolei estymand skuteczności (EE) pozwalał na ocenę efekt terapeutycznego u pacjentów, którzy przestrzegali schematu leczenia przez cały okres badania (analiza EAS).	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W badaniu imputacja danych utraconych różniła się w zależności od zastosowanego estymanda. W estymandzie TRE brakujące wartości będą imputowane za pomocą wielokrotnej imputacji, uwzględniającej przyczyny zdarzeń międzyczasowych (metoda Rubina). Z kolei w przypadku estymandu EE nie stosowano imputacji.	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w oparciu o zdefiniowany protokół. Wskaźnik AHI oceniano za pomocą polisomnografii. Pomiary zostaną przeprowadzone podczas całonocnych wizyt w klinice zgodnie z planem badania. Dane z polisomnografii (obejmujące AHI) będą odczytywane i oceniane centralnie według kryteriów AASM 1B.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono/zdefiniowano w ten sam sposób w każdej z grup, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacz był zaślepiony	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, zgodnie z którym badanie przeprowadzono. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analizowany punkt końcowy i sposób pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania. Sporządzono plan analizy statystycznej i zdefiniowano sposób analizy danych dla wszystkich	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

A.2.3.2 OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Tabela 58.
Ocena AMSTAR II zakwalifikowanych do analizy klinicznej przeglądów systematycznych (PS)

Akronim	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Domena krytyczna	Jakość przeglądu		
Alkhezi 2023	T	N	N	CT	T	T	N	CT	T	BBN	N	N	BBN	T	T	N	N	T	4x NIE	Krytycznie niska
Ansari 2024	T	N	N	CT	T	T	N	CT	N	BBN	N	T	BBN	N	N	T	N	T	5x NIE	Krytycznie niska
Cerchi 2025	T	CT	T	CT	T	T	T	N	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	1 x NIE	Niska
de Oliveira Almeida 2024	T	N	N	CT	T	T	N	CT	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	2x NIE	Krytycznie niska
Dutta 2024	T	CT	N	CT	T	T	N	N	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	1x NIE	Niska
Dutta 2025	T	CT	N	CT	N	T	N	N	T	BBN	N	T	BBN	T	N	T	N	T	3x NIE	Krytycznie niska
Ghusn 2024	N	N	N	N	N	N	N	N	N	BBN	N	BM	BBN	BM	N	N	BM	T	5x NIE	Krytycznie niska

Akronim	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Domena krytyczna	Jakość przeglądu		
Ismaiel 2025	T	N	N	CT	T	T	T	CT	T	BBN	N	T	BBN	N	T	T	N	T	2x NIE	Krytycznie niska
Kamarullah 2025	T	CT	N	CT	N	N	N	N	T	BBN	N	T	BBN	N	N	T	T	T	2x NIE	Krytycznie niska
Kamrul-Hasan 2025	T	CT	N	CT	N	T	CT	N	T	BBN	N	T	BBN	N	N	T	N	T	2x NIE	Krytycznie niska
Kassaga 2025	T	N	T	CT	T	T	N	T	T	BBN	T	T	BBN	T	N	T	T	T	3x NIE	Krytycznie niska
Liu 2024	T	CT	N	CT	T	T	N	CT	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	2x NIE	Krytycznie niska
Liu 2025	T	CT	T	CT	T	T	N	N	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	1x NIE	Niska
Lobkovich 2024	T	N	N	CT	N	N	N	CT	N	BBN	N	BM	BBN	BM	N	N	BM	T	4x NIE	Krytycznie niska
McGowan 2025	T	CT	T	CT	T	T	T	N	T	BBN	N	T	BBN	N	N	T	T	T	1x NIE	Niska
Oest Müllertz 2024	T	N	N	CT	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	3x NIE	Krytycznie niska
Pardeshi 2026	T	CT	N	CT	T	T	N	N	T	N	N	BM	BM	BM	N	N	N	T	4 x NIE	Krytycznie niska
Patoulas 2024	T	N	N	CT	N	N	N	N	CT	BBN	N	T	BBN	T	T	N	N	T	3x NIE	Krytycznie niska
Safwan 2025	T	T	N	CT	T	T	T	N	T	BBN	N	N	BBN	N	N	N	T	T	2x NIE	Krytycznie niska
Shridharani 2024	T	N	N	CT	N	T	N	CT	T	BBN	N	BM	BBN	BM	T	N	BM	T	2x NIE	Krytycznie niska
Tian 2025	T	N	T	CT	T	N	N	N	T	BBN	N	T	BBN	N	T	T	T	T	2x NIE	Krytycznie niska
Velji-Ibrahim 2025	T	CT	N	CT	N	T	N	N	T	BBN	N	BM	BBN	BM	N	T	BM	T	2x NIE	Krytycznie niska
Wang 2025	T	CT	N	CT	N	N	N	N	T	BBN	N	T	BBN	N	N	T	N	T	3x NIE	Krytycznie niska
Xie 2025	T	T	T	CT	T	T	N	N	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	1x NIE	Niska
Yin 2025	T	N	T	CT	T	T	N	CT	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	2x NIE	Krytycznie niska

T – tak; N – nie; CT – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

A.2.3.3 OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA Z RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Tabela 59.

Ocena wiarygodności badania Wu 2025 w skali NOS

Wu 2025 [87]	
Dobór próby	
1. Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnej populacji pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym i otyłością*
2. Dobór kohorty bez narażenia	a) z tej samej społeczności co narażona kohorta*
3. Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (dokumentacja medyczna)*
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania	a) tak*
Porównywalność	
1. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono pacjentów ze zdiagnozowanym obturacyjnym bezdechem sennym i otyłością, a kohorty dopasowano pod względem charakterystyki wyjściowej przy użyciu metody <i>propensity score matching</i> (w stosunku 1:1, przy użyciu szerokiego zakresu czynników tj. wiek, płeć, rasa, liczne choroby współistniejące, leki oraz stosowanie CPAP). Po dopasowaniu osiągnięto wysoką równowagę (SMD < 0,1 dla wszystkich kowariantów)*
Punkt końcowy	
1. Ocena wystąpienia punktu końcowego	b) odwołanie do dokumentacji *
2. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy	b) nie (obserwacja do 1 roku od daty rozpoczęcia obserwacji zdefiniowanej jako data przepisania TZP lub rozpoczęcia interwencji dotyczącej modyfikacji stylu życia)
3. Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów*

Tabela 60.

Podsumowanie oceny wiarygodności badania Wu 2025 w skali NOS

Badanie	Kategorie w skali NOS									
	Dobór próby (maks. 4)				Porównywalność (maks. 2)		Punkty końcowe (maks. 3)			Suma (maks. 9)
Wu 2025	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8/9

A.3. Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności raportowane w badaniu SURMOUNT-1

A.3.1. Analiza składu ciała

Tabela 61.
Zmiana stosunku tłuszczowej do beztłuszczowej masy ciała od wartości wyjściowych do 72 tyg. w grupach wiekowych, w badaniu SURMOUNT-1 [7, 24]

Podgrupa	TZP	PLC	MD	p ^a	
	MC	MC			
Estymand EE					
Ogółem	-0,24	-0,06	bd	<0,001	
Grupa wiekowa	<50	-0,25	-0,03	bd	<0,001
	≥50 i <65	-0,24	-0,14	bd	0,089
	≥65	-0,25	-0,04	bd	0,029

FMLM - stosunek masy tłuszczowej do masy beztłuszczowej (fat mass to lean mass ratio); MC – średnia zmiana

a) Raportowane przez autorów badania

Rysunek 22.
Zmiana składu masy tłuszczowej i beztłuszczowej w badaniu SURMOUNT-1

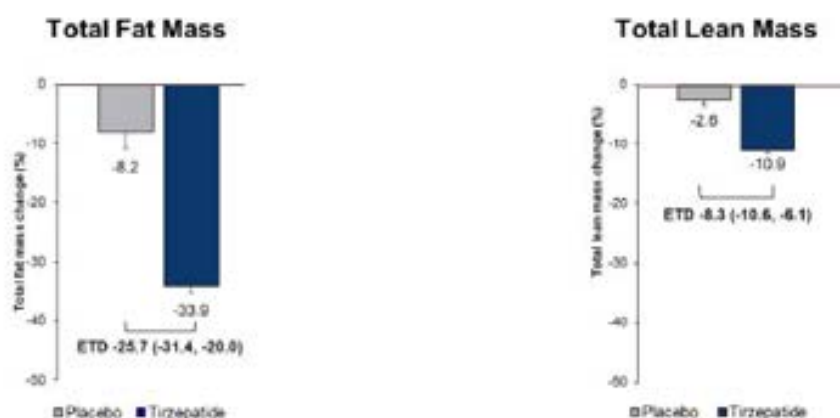


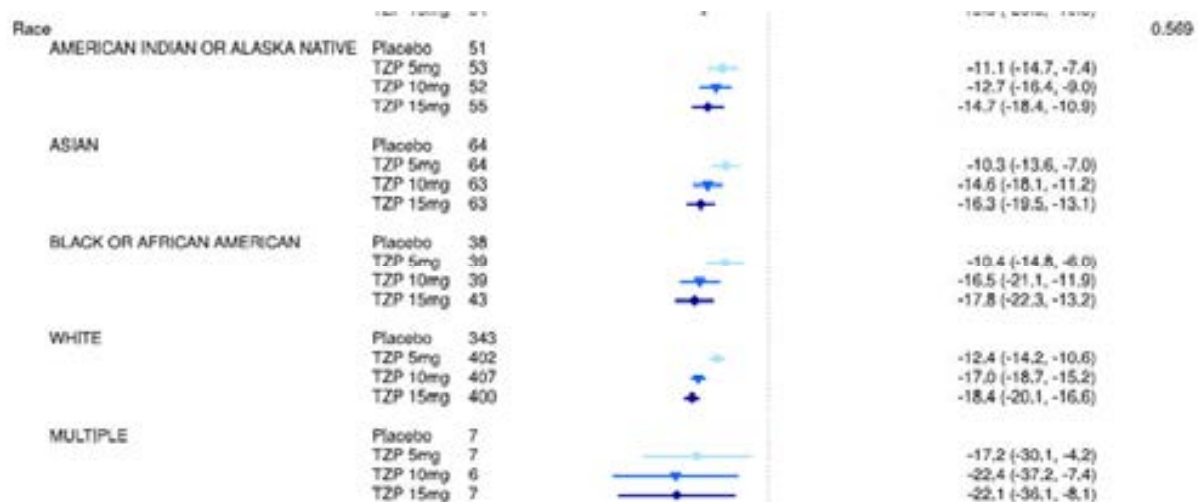
Figure S8. Change in body composition. Data are least squares means and 95% confidence interval. Data are shown for placebo and pooled tirzepatide 5 mg, 10 mg, and 15 mg groups. Enrolled n=255; completers with both baseline and week 72 DXA n=160. Abbreviations include ETD, estimated treatment difference.

Dane przedstawione dla placebo oraz łącznie dla dawek 5, 10 i 15 mg TZP jako LSM [95% CI]
ETD – szacowana różnica w leczeniu (estimated treatment difference);

A.3.2. Procentowa zmiana masy ciała - analiza w pozostałych podgrupach

Rysunek 23.

Procentowa zmiana masy ciała w podgrupach – podział ze względu na rasę [42]



Rysunek 24.

Procentowa zmiana masy ciała w podgrupach – podział ze względu na pochodzenie etniczne [42]



Rysunek 25.

Procentowa zmiana masy ciała w podgrupach – podział ze względu na region rejestracji [42]



A.3.3. Zmiana kategorii BMI

Rysunek 26.
Zmiana kategorii BMI raportowana w 72 tyg. w badaniu SURMOUNT-1

Treatment	Baseline BMI (kg/m ²)	Post-baseline BMI (kg/m ²)				
		<25	25 to <30	30 to <35	35 to <40	≥40
Pooled tirzepatide (N=1896)	27 to <30	71 (63.4)	39 (34.8)	1 (0.9)	0	0
	30 to <35	232 (36.1)	291 (45.3)	109 (17.0)	4 (0.6)	0
	35 to <40	68 (12.4)	199 (36.3)	202 (36.9)	77 (14.1)	0
	≥40	15 (2.5)	78 (13.1)	131 (22.1)	170 (28.6)	197 (33.2)
Placebo (N=643)	27 to <30	2 (8.3)	19 (79.2)	3 (12.5)	0	0
	30 to <35	2 (0.9)	49 (21.9)	152 (67.9)	20 (8.9)	0
	35 to <40	1 (0.5)	3 (1.6)	44 (24.2)	120 (65.9)	13 (7.1)
	≥40	0	2 (0.9)	2 (0.9)	37 (17.4)	171 (80.3)

Data n (%) at 72 weeks. Data were analyzed using the full analysis set from the mITT population (on treatment without rescue therapy and excluding participants who discontinued study drug due to inadvertent enrollment). BMI=body mass index. Note: 15 participants (12 in the pooled tirzepatide group and 3 in the placebo group) have no postbaseline BMI due to missing data. BMI shifts to "improved", "stable" or "worse" categories are indicated in green, yellow, and red, respectively.

A.3.4. Jakość życia – analiza w podgrupach

A.3.4.1 KWESTIONARIUSZ SF-36

Rysunek 27.

Ocena na jakości życia w skali SF-36 w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1 – analiza w podgrupach [15]

SF-36v2 parameter	Weight reduction group			
	>0 to <5% (N = 83)	≥5 to <10% (N = 206)	≥10 to <20% (N = 620)	≥20% (N = 960)
Physical component score				
Baseline	50.75 (1.30)	51.98 (0.62)	50.90 (0.32)	50.49 (0.25)
Change from baseline to week 72	-1.12 (0.94)	1.86 (0.45)	3.20 (0.23)	4.60 (0.18)
Physical functioning domain				
Baseline	49.52 (1.39)	50.50 (0.66)	49.58 (0.34)	49.41 (0.26)
Change from baseline to week 72	0.03 (1.00)	1.99 (0.48)	3.52 (0.24)	4.70 (0.19)
Role-physical domain				
Baseline	51.27 (1.31)	52.01 (0.63)	51.28 (0.32)	51.35 (0.25)
Change from baseline to week 72	-1.55 (1.00)	1.67 (0.48)	2.10 (0.24)	3.03 (0.19)
Bodily pain domain				
Baseline	54.30 (1.55)	52.87 (0.74)	52.67 (0.38)	51.73 (0.29)
Change from baseline to week 72	-2.28 (1.28)	0.95 (0.61)	1.63 (0.31)	2.82 (0.24)
General health domain				
Baseline	48.53 (1.43)	53.11 (0.68)	52.45 (0.35)	52.29 (0.27)
Change from baseline to week 72	-1.47 (1.11)	1.54 (0.53)	3.16 (0.27)	4.83 (0.21)
Mental component score				
Baseline	52.64 (1.29)	53.22 (0.62)	53.69 (0.31)	53.46 (0.24)
Change from baseline to week 72	-1.96 (1.16)	0.26 (0.56)	0.57 (0.28)	0.80 (0.22)
Vitality domain				
Baseline	55.03 (1.45)	55.83 (0.69)	55.10 (0.35)	54.08 (0.27)
Change from baseline to week 72	-2.20 (1.23)	1.55 (0.59)	2.58 (0.30)	3.30 (0.23)
Social functioning domain				
Baseline	51.95 (1.25)	53.17 (0.60)	52.67 (0.30)	52.37 (0.24)
Change from baseline to week 72	-2.30 (1.05)	0.35 (0.50)	1.18 (0.26)	1.45 (0.20)
Mental health domain				
Baseline	53.11 (1.29)	53.08 (0.61)	53.81 (0.31)	53.55 (0.24)
Change from baseline to week 72	-2.42 (1.24)	0.33 (0.59)	0.66 (0.30)	1.23 (0.23)
Role-emotional domain				
Baseline	49.68 (1.46)	50.43 (0.70)	50.64 (0.36)	50.85 (0.28)
Change from baseline to week 72	-0.32 (1.20)	0.98 (0.57)	1.37 (0.29)	1.95 (0.23)

Dane zaprezentowano jako LSM (SE)

Rysunek 28.

Ocena na jakości życia w skali SF-36 w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-3 – analiza w podgrupach [70]

HRQoL score, mean (SD)	Weight reduction threshold achieved					
	≥5%	≥10%	≥15%	≥20%	≥25%	≥30%
SF-36v2	n = 228	n = 208	n = 182	n = 134	n = 88	n = 43
Mental component score	-0.1 (8.0)	-0.2 (7.8)	-0.1 (7.6)	0.3 (8.0)	-0.2 (8.6)	0.9 (8.4)
Physical component score	3.2 (6.1)	3.3 (6.1)	3.8 (6.0)	4.5 (6.4)	4.7 (6.7)	5.2 (6.9)
Domain scores						
Physical functioning (norm-based)	3.4 (6.1)	3.4 (6.2)	3.8 (6.0)	4.4 (6.6)	4.3 (6.9)	4.2 (6.3)
Role-physical (norm-based)	1.9 (6.4)	1.8 (6.5)	2.2 (6.6)	2.9 (6.8)	2.8 (7.1)	3.4 (8.5)
Bodily pain (norm-based)	2.3 (8.1)	2.5 (8.0)	3.1 (7.8)	3.7 (7.8)	3.9 (8.2)	5.6 (7.3)
General health (norm-based)	2.6 (7.7)	2.7 (7.7)	3.0 (7.4)	3.3 (7.8)	3.4 (7.9)	4.0 (8.3)
Vitality (norm-based)	1.3 (8.3)	1.3 (8.2)	1.5 (8.1)	1.8 (8.4)	1.4 (8.2)	2.0 (8.6)
Social functioning (norm-based)	0.8 (7.1)	0.9 (7.2)	1.1 (7.3)	2.2 (7.0)	2.4 (7.4)	3.8 (8.1)
Role-emotional (norm-based)	0.9 (7.9)	0.8 (7.4)	1.0 (7.6)	1.5 (7.8)	0.9 (8.3)	1.2 (8.3)
Mental health (norm-based)	0.5 (8.4)	0.4 (8.5)	0.7 (8.4)	0.8 (8.9)	0.4 (9.8)	1.9 (10.6)

A.3.4.2 KWESTIONARIUSZ IWQOL-LITE-CT I EQ-5D-5L

Rysunek 29.

Ocena jakości życia w skalach IWQOL-Lite-CT i EQ-5D-5L w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1 – analiza w podgrupach [15]

Parameter	Weight reduction group			
	>0 to <5% (N = 83)	≥5 to <10% (N = 206)	≥10 to <20% (N = 620)	≥20% (N = 960)
IWQOL-Lite-CT				
Total Score				
Baseline	62.3 (3.6)	67.7 (1.8)	64.9 (0.9)	61.2 (0.7)
Change from baseline to week 72	5.4 (2.3)	11.5 (1.1)	17.9 (0.6)	24.7 (0.4)
Physical Composite Score				
Baseline	63.1 (4.0)	66.6 (2.0)	63.0 (1.0)	62.0 (0.8)
Change from baseline to week 72	4.5 (2.7)	10.5 (1.3)	16.1 (0.7)	22.8 (0.5)
Physical Function Composite Score				
Baseline	65.9 (4.2)	67.8 (2.0)	63.1 (1.0)	62.44 (0.8)
Change from baseline to week 72	4.3 (2.8)	11.4 (1.3)	16.9 (0.7)	24.1 (0.5)
Psychosocial Composite Score				
Baseline	61.9 (3.9)	68.2 (1.9)	66.0 (1.0)	60.8 (0.7)
Change from baseline to week 72	5.9 (2.5)	12.1 (1.2)	18.9 (0.6)	25.6 (0.5)
EQ-5D-5L				
Utility/Health State Index				
Baseline	0.8 (0.03)	0.9 (0.01)	0.8 (0.01)	0.8 (0.01)
Change from baseline to week 72	-0.05 (0.02)	0.03 (0.01)	0.05 (0.01)	0.06 (0.01)
Visual Analog Scale				
Baseline	72.4 (2.8)	80.7 (1.4)	78.3 (0.7)	78.3 (0.5)
Change from baseline to week 72	-2.5 (1.9)	2.7 (0.9)	7.0 (0.5)	9.8 (0.4)
PHQ-2				
Baseline	0.6 (0.1)	0.5 (0.06)	0.4 (0.04)	0.5 (0.03)
Change from baseline to week 72	-0.1 (0.1)	-0.03 (0.05)	-0.2 (0.03)	-0.2 (0.02)

Dane zaprezentowano jako LSM (SE)

Rysunek 30.

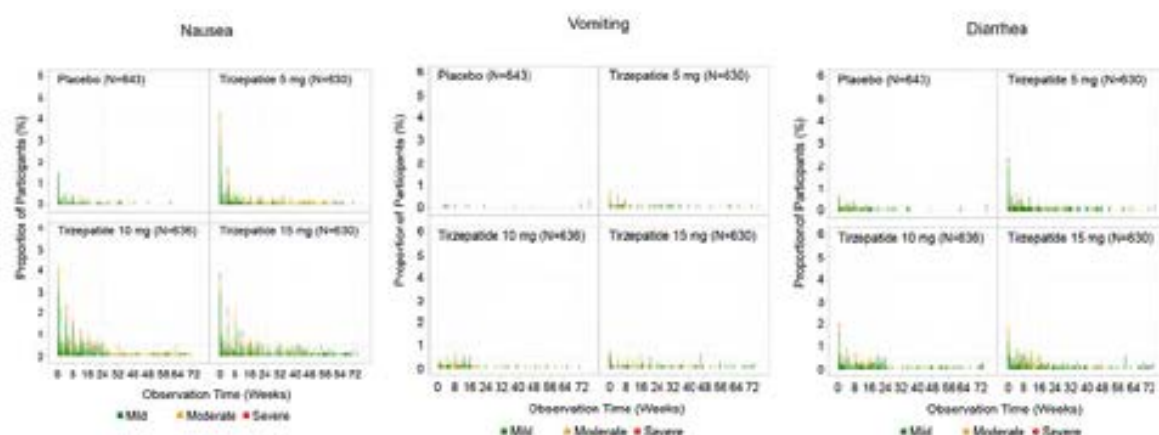
Ocena jakości życia w skalach IWQOL-Lite-CT i EQ-5D-5L w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-3 – analiza w podgrupach [70]

HRQoL score, mean (SD)	Weight reduction threshold achieved					
	≥5%	≥10%	≥15%	≥20%	≥25%	≥30%
IWQOL-Lite-CT	n = 224	n = 206	n = 190	n = 133	n = 87	n = 43
Total score	18.2 (18.1)	18.6 (18.3)	19.7 (18.3)	22.9 (19.1)	24.1 (19.5)	28.8 (21.9)
Physical function composite score	13.6 (19.4)	14.1 (19.3)	14.9 (19.2)	17.1 (20.1)	17.3 (21.1)	20.6 (22.8)
Physical composite score	14.3 (18.4)	14.9 (18.5)	15.7 (18.4)	18.3 (19.2)	19.3 (20.0)	22.7 (21.0)
Psychosocial composite score	20.3 (20.3)	20.6 (20.5)	21.8 (20.7)	25.3 (21.5)	26.7 (21.9)	32.0 (25.2)
EQ-5D-5L	n = 222	n = 205	n = 179	n = 133	n = 87	n = 43
EQ-5D-5L health state index (UIQ)	0.04 (0.16)	0.04 (0.16)	0.04 (0.17)	0.06 (0.17)	0.06 (0.19)	0.05 (0.19)
EQ-5D-5L usual activities	-0.15 (0.62)	-0.16 (0.65)	-0.18 (0.67)	-0.26 (0.65)	-0.25 (0.70)	-0.16 (0.69)
EQ-5D-5L mobility	-0.11 (0.49)	-0.11 (0.50)	-0.13 (0.46)	-0.16 (0.48)	-0.16 (0.52)	-0.09 (0.43)
EQ-5D-5L anxiety/depression	-0.03 (0.87)	-0.01 (0.75)	-0.04 (0.74)	-0.04 (0.84)	-0.01 (0.90)	0.047 (1.1)
EQ-5D-5L pain/discomfort	-0.16 (0.81)	-0.17 (0.81)	-0.20 (0.81)	-0.28 (0.77)	-0.26 (0.82)	-0.26 (0.69)
EQ-5D-5L self-care	-0.07 (0.33)	-0.07 (0.34)	-0.08 (0.36)	-0.10 (0.40)	-0.11 (0.47)	-0.12 (0.54)
EQ VAS score	6.3 (13.3)	6.4 (13.6)	6.7 (14.0)	8.5 (13.9)	8.8 (15.5)	13.4 (16.9)

12.1.1.1. BEZPIECZEŃSTWO – ZMIANA CZĘSTOŚCI ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH W CZASIE

Rysunek 31.

Częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki w czasie w badaniu SURMOUNT-1



Dane prezentują odsetek oparty na liczbie uczestników narażonych na ryzyko w określonym czasie obserwacji. Zdarzenia klasyfikowano jako łagodne (zaznaczone na zielono), umiarkowane (zaznaczone na pomarańczowo) lub ciężkie (zaznaczone na czerwono). Odsetek uczestników zgłaszających wymioty wynosił odpowiednio 8,3%, 10,7% i 12,2% w grupach TZP 5 mg, 10 mg i 15 mg, w porównaniu do 1,7% w grupie placebo. Był on niższy niż w przypadku nudności, biegunki i zaparć, które były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z przewodem pokarmowym obserwowanymi w przypadku TZP.

A.4. Definicje punktów końcowych

Tabela 62.

Definicje punktów końcowych występujących w badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-3 oraz SURMOUNT-OSA

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Procentowa zmiana masy ciała	Średnia procentowa zmiana masy ciała od randomizacji	SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-OSA
Zmiana masy ciała	Średnia zmiana masy ciała mierzona w kilogramach, od randomizacji	SURMOUNT-1, SURMOUNT-3
Redukcja masy ciała o ≥5/10/15/20/25%	Odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli redukcję masy ciała o ≥5/10/15/20/25% od randomizacji	SURMOUNT-1, SURMOUNT-3

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Zmiana obwodu talii	Zmiana obwodu talii mierzona w centymetrach, od randomizacji	SURMOUNT-1, SURMOUNT-3
Zmiana BMI	Zmiana wartości BMI mierzonej w kg/m ² od randomizacji	SURMOUNT-3
Utrzymanie ≥80% utraconej masy ciała	Odsetek pacjentów, którzy utrzymali ≥80% utraconej masy ciała	SURMOUNT-3
Zmiana ciśnienia tętniczego	Zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi mierzona w mmHg od wartości wyjściowych	SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-OSA
Zmiana stężenia insuliny na czczo	Średnia zmiana stężenia insuliny na czczo, od randomizacji, mierzona w pmol/l	SURMOUNT-1, SURMOUNT-3
Kontrola glikemii	Średnie zmiany w stężeniu glukozy na czczo, mierzone w mg/dl oraz HbA1c (%), mmol/mol od randomizacji	SURMOUNT-1, SURMOUNT-3
Zmiany w profilu lipidowym	Średnia zmiana w stężeniu triglicerydów, cholesterolu LDL, HDL, VLDL oraz cholesterolu całkowitego i wolnych kwasów tłuszczowych od randomizacji, mierzonych w mg/dl	SURMOUNT-1, SURMOUNT-3
Jakość życia	Mierzona przy pomocy 36-częściowej ankiety Short Form Health Survey (SF-36) w wersji 2, która ocenia 8 domen fizycznych i psychospołecznych, z których informacje są agregowane do składowych: fizycznej (PCS) oraz psychicznej (MCS). Domena funkcjonowania fizycznego ocenia ograniczenia wynikające ze stanu zdrowia „obecnie”, natomiast pozostałe domeny odnoszą się do funkcjonowania „w ostatnim tygodniu”. Wyższe wyniki wskazują na lepszy poziom funkcjonowania lub lepszy stan zdrowia.	SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-OSA
	Jakość życia oceniana przy pomocy formularzy IWQOL-Lite-CT. Kwestionariusz obejmuje dwie główne domeny: komponent fizyczny (7 pozycji) oraz psychospołeczny (13 pozycji), a także dodatkowy podkomponent funkcjonowania fizycznego (5 pozycji). Odpowiedzi udzielane są w 5-stopniowych skalach częstotliwości lub zgodności. Całkowity wynik mieści się w zakresie 0–100, przy czym wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem.	SURMOUNT-1, SURMOUNT-3
	Jakość życia oceniana przy pomocy formularza EQ-5D-5L. Kwestionariusz EQ-5D-5L, obejmuje 5 wymiarów: mobilność, samoobsługę, codzienne aktywności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję, ocenianych w 5-stopniowej skali nasilenia problemów. Na ich podstawie wyznaczano indeks stanu zdrowia, który mieści się w zakresie od wartości poniżej 0 (stan gorszy niż zgon) do 1 (pełne zdrowie). Stosowano również wizualną skalę analogową (EQ VAS), w której pacjenci oceniają swój aktualny stan zdrowia w skali 0–100. Wyższe wartości zarówno indeksu EQ-5D-5L, jak i VAS oznaczają lepszy stan zdrowia.	SURMOUNT-1, SURMOUNT-OSA, SURMOUNT-3
Zmiana w zaburzeniach snu	Zmiany zaburzeń snu oceniane w skali PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) przy użyciu formularzy Short Form Sleep-related Impairment 8a (PROMIS-SRI) i PROMIS Short Form Sleep Disturbance 8b (PROMIS-SD), przy czym wyższe wyniki wskazują odpowiednio na większe upośledzenie snu lub zaburzenia snu	SURMOUNT-OSA
	Zmiany zaburzeń snu oceniane w skali senności Epworth (ESS, Epworth Sleepiness Scale), która ocenia typowe prawdopodobieństwo zasypiania w różnych sytuacjach dziennych w ostatnim czasie. Wyższe wyniki wskazują na większą senność w ciągu dnia.	SURMOUNT-OSA
	Zmiany zaburzeń snu oceniane w skali FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire), która ocenia wpływ zaburzeń związanych z nadmierną sennością dzienną na codzienne funkcjonowanie dorosłych w różnych obszarach. Wyższe wyniki wskazują na lepszy stan funkcjonalny.	SURMOUNT-OSA
Zmiana AHI	Zmiana liczby bezdechów i bezdechów podgłośniowych w ciągu godziny snu od randomizacji	SURMOUNT-OSA
Procentowa zmiana AHI	Procentowa zmiana liczby bezdechów i bezdechów podgłośniowych w ciągu godziny snu od randomizacji	SURMOUNT-OSA

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Redukcja AHI $\geq 50\%$	Zmiana liczby bezdechów i bezdechów podgłośniowych w ciągu godziny snu, od randomizacji, o co najmniej 50%	SURMOUNT-OSA
AHI <5 lub AHI 5 - 14 z ESS ≤ 10	Odsetek uczestników z AHI wynoszącym mniej niż 5 zdarzeń na godzinę lub z AHI wynoszącym od 5 do 14 zdarzeń na godzinę i wynikiem 10 lub niższym w Skali Senności Epworth (ESS; zakres od 0 do 24, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą senność w ciągu dnia)	SURMOUNT-OSA
Zmiana obciążenia niedotlenieniem	Zmiana obciążenia niedotlenieniem specyficznego dla bezdechu sennego (miara obliczona na podstawie badania polisomnograficznego, która obejmuje częstotliwość, czas trwania i głębokość nasycenia tlenem związaną ze zdarzeniem oddychowym)	SURMOUNT-OSA
Śmiertelność ogólna	Zgon z jakiejkolwiek przyczyny	Wu 2025
MACE	Złożony punkt końcowy obejmujący wystąpienie któregokolwiek z następujących zdarzeń po dacie rozpoczęcia obserwacji: zgon, ostry zawał serca, zatrzymanie krążenia, krwotok śródmózgowy lub udar niedokrwienny mózgu	Wu 2025
MAKE	Złożony punkt końcowy obejmujący wystąpienie któregokolwiek z następujących zdarzeń po dacie rozpoczęcia obserwacji: zgon, schyłkowa niewydolność nerek, wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 5, świadczenia i procedury dializacyjne, hemodializa, procedury hemodializy, dializa inna niż hemodializa z pojedynczą oceną przez lekarza lub innego wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, hemodializa wymagająca powtarzanych ocen, z istotną modyfikacją schematu leczenia lub bez niej, hemodializa z pojedynczą oceną przez lekarza lub innego wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia	Wu 2025

A.5. Badania wykluczone

A.5.1. Przeszukanie pierwotne

Tabela 63.

Tabela badań wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Ahiwale 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu	Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists - Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness in Obesity Management: A Systematic Review	Value in Health. 2024;27:S22-S23
2.	Aldzhyan 2024	Komparator	Nieodpowiedni komparator (semaglutyd)	EFFECTS OF SUBCUTANEOUS SEMAGLUTIDE AND TIRZEPITIDE INJECTIONS ON BODY WEIGHT: A COMPARISON OF RECENTLY VS CHRONICALLY OBESE POPULATIONS	Gastroenterology. 2024;166:S-594-S-595
3.	Alsaqaaby 2024	Metodyka	GLP-1-RA i tirzepatyd analizowane łącznie	Sex, race, and BMI in clinical trials of medications for obesity over the past three decades: a systematic review.	Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Jun;12(6):414-421. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00098-6. Epub 2024 May 6.
4.	Aronne 2024	Punkty końcowe	Ocena zasadności przerywania terapii TZP	Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults with Obesity (SURMOUNT-4)	Diabetologie und Stoffwechsel. 2024;19:S84-S85
5.	Aronne 2024	Typ publikacji	Komentarz	Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity-Reply	JAMA. 2024 May 21;331(19):1676. doi: 10.1001/jama.2024.2603.
6.	Aronne 2024	Punkty końcowe	Ocena zasadności przerywania terapii TZP	Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial	JAMA. 2024 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945.
7.	Baser 2024	Metodyka	GLP-1-RA i TZP analizowane łącznie (brak odrębnych wyników dla TZP)	CO177 The Effect of Newly Approved Obesity Medications on Cardiovascular Complications	Value in Health. 2024;27:S50
8.	Bergmann 2023	Interwencja	Semaglutyd	Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review	Diabetes, Obesity and Metabolism. 2023;25:18-35
9.	Cai 2024	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Tirzepatide as a novel effective and safe strategy for treating obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Front Public Health. 2024 Jan 31;12:1277113. doi: 10.3389/fpubh.2024.1277113. eCollection 2024.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
10.	Chauhan 2024	Komparator	Nieodpowiedni komparator (semaglutylid)	Tirzepatide vs Semaglutide for Weight Loss in Obese Patients: A Systematic Review of Effectiveness, Safety, and Tolerability	African Journal of Biological Sciences (South Africa). 2024;6:6375-6390
11.	Chetty 2024	Metodyka	Wykorzystano tylko jedną z kluczowych baz do przeszukania informacji medycznych (kryteria włączenia do analizy klinicznej zakładały wykorzystanie co najmniej dwóch kluczowych baz przeszukania informacji medycznej)	A Review of Incretin Therapies Approved and in Late-Stage Development for Overweight and Obesity Management.	Endocr Pract. 2024 Mar;30(3):292-303. doi: 10.1016/j.eprac.2023.12.010. Epub 2023 Dec 18.
12.	Chittajallu 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem wskazania (obejmuje pacjentów z T2DM)	INCIDENCE PROPORTION OF PANCREATIC COMPLICATIONS WITH INCRETIN-BASED THERAPIES: A MULTICENTER POPULATION-BASED STUDY	Gastroenterology. 2023;164:S-146-S-147
13.	Collins E 2024	Punkty końcowe	Ocena zasadności przerwania terapii TZP	#1706263 Qualitative Insights on Meaningful Change in Physical Functioning in SURMOUNT-4 Participants	Endocrine practice. 2024;30:S71
14.	de Mesquita 2023	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Efficacy and safety of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide for weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Int J Obes (Lond). 2023 Oct;47(10):883-892. doi: 10.1038/s41366-023-01337-x. Epub 2023 Jul 17.
15.	Dekker 2022	Typ publikacji	Komentarz	Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity.	N Engl J Med. 2022 Oct 13;387(15):1433. doi: 10.1056/NEJMc2211120.
16.	El Ghandour 2024	Populacja	Mieszana populacja pod względem wskazania (obejmuje pacjentów z T2DM)	Effect of tirzepatide on weight and metabolic parameter in adults with and without type 2 diabetes mellitus	Obesity Facts. 2024;17:418
17.	Fansa 2023	Komparator	Brak komparatora	Real-World Weight Loss Outcomes and Safety of Tirzepatide, A Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist	Journal of the Endocrine Society. 2023;7:A48-A49
18.	Ghusn 2022	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Weight-centric treatment of type 2 diabetes mellitus.	Obes Pillars. 2022 Nov 24;4:100045. doi: 10.1016/j.obpill.2022.100045. eCollection 2022 Dec.
19.	Goacki 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu	Beyond Quantity: Assessing Disparities Among GLP-1 Receptor Agonists In A Ratio Of Fat And Fat-Free Mass Loss - A Systematic Review	Obesity Facts. 2024;17:559
20.	Hagerich 2022	Typ publikacji	Komentarz	Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity.	N Engl J Med. 2022 Oct 13;387(15):1433. doi: 10.1056/NEJMc2211120.
21.	Hoog 2023	Metodyka	Symulacja długoterminowych wyników dla TZP i innych terapii przeciwołyściowych w oparciu o opublikowane dane	Modelling Long-Term Outcomes of Tirzepatide Compared to Lifestyle Modification and Other Anti-Obesity Medications As Treatment for Overweight and Obesity	Value in Health. 2023;26:S24

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
22.	Hunter 2024	Punkty końcowe	Brak rozpatrywanych punktów końcowych	RWD192 Real-World Use of Tirzepatide Among People Without Evidence of Type 2 Diabetes: Results From Merative MarketScan Commercial Database	Value in Health. 2024;27:S395
23.	Kakouri 2021	Populacja	Pacjenci z cukrzycą (w opisie badań dla TZP nie uwzględniono żadnego badania w populacji bez T2DM)	New incretin combination treatments under investigation in obesity and metabolism: A systematic review	Pharmaceuticals. 2021;14:869
24.	Kanbay 2023	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Effect of tirzepatide on blood pressure and lipids: A meta-analysis of randomized controlled trials.	Diabetes Obes Metab. 2023 Dec;25(12):3766-3778. doi: 10.1111/dom.15272. Epub 2023 Sep 12.
25.	Lin 2023	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A Systematic review.	PLoS One. 2023 May 4;18(5):e0285197. doi: 10.1371/journal.pone.0285197. eCollection 2023.
26.	Liuzzo 2024	Typ publikacji	Komentarz	Weekly journal scan: SURMOUNTing body weight regain with tirzepatide after successful lifestyle intervention	Eur Heart J. 2024 Apr 21;45(16):1392-1394. doi: 10.1093/eurheartj/ehae076.
27.	Martin 2024	Populacja	Brak szczegółowej charakterystyki pacjentów (brak informacji o chorobach współistniejących)	Effects of Tirzepatide on Eating Behaviour: A Phase 1 Study in People Living with Obesity	Diabetologie und Stoffwechsel. 2024;19:S84
28.	Martin C 2023	Populacja	Brak szczegółowej charakterystyki pacjentów (brak informacji o chorobach współistniejących)	THE EFFECT OF TIRZEPATIDE DURING WEIGHT LOSS ON FOOD INTAKE, APPETITE, FOOD PREFERENCE AND FOOD CRAVING IN PEOPLE WITH OBESITY	Canadian journal of diabetes. 2023;47:S199
29.	Meng 2023	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	A systematic review of the safety of tirzepatide-a new dual GLP1 and GIP agonist - is its safety profile acceptable?	Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 27;14:1121387. doi: 10.3389/fendo.2023.1121387. eCollection 2023.
30.	Mesquita 2023	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Efficacy and Safety of Tirzepatide for Weight Loss-A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	Diabetes. 2023;72(suppl_1):1704-P
31.	Mishra 2023	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Adverse Events Related to Tirzepatide.	J Endocr Soc. 2023 Jan 26;7(4):bvad016. doi: 10.1210/endso/bvad016. eCollection 2023 Feb 9.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
32.	Moll 2024	Metodyka	Wykorzystano tylko jedną z kluczowych baz do przeszukania informacji medycznych (kryteria włączenia do analizy klinicznej zakładały wykorzystanie co najmniej dwóch kluczowych baz przeszukania informacji medycznej)	GLP-1 receptor agonists for weight reduction in people living with obesity but without diabetes: a living benefit-harm modelling study.	EClinicalMedicine. 2024 May 27;73:102661. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102661. eCollection 2024 Jul.
33.	Pan 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu	EFFICACY AND SAFETY OF TIRZEPATIDE IN IMPROVING CARDIOMETABOLIC OUTCOMES IN PATIENTS WITH OVERWEIGHT OR OBESITY. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS	Journal of the American College of Cardiology. 2023;81:1774
34.	Pan 2024	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Efficacy and safety of tirzepatide, GLP-1 receptor agonists, and other weight loss drugs in overweight and obesity: a network meta-analysis.	Obesity (Silver Spring). 2024 May;32(5):840-856. doi: 10.1002/oby.24002. Epub 2024 Feb 27.
35.	Pretorius 2024	Typ publikacji	Abstrakt do badania (brak publikacji pełnotekstowej)	Weight Loss: A Changing Paradigm in Insulin Resistant and Diabetic Patients	Metabolism: Clinical and Experimental. 2024;153:
36.	Qian 2024	Typ publikacji	Komentarz	Efficacy of Tirzepatide for Weight Loss in China: Implications for the Global Obesity Epidemic.	JAMA. 2024 May 31. doi: 10.1001/jama.2024.7928.
37.	Qin 2024	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide for weight management compared to placebo: An updated systematic review and meta-analysis including the latest SURMOUNT-2 trial.	Endocrine. 2024 Jun 8. doi: 10.1007/s12020-024-03896-z.
38.	Ravussin E 2023	Populacja	Brak informacji o dodatkowych czynnikach ryzyka wśród analizowanych pacjentów	The Effect of Tirzepatide during Weight Loss on Metabolic Adaption, Fat Oxidation, and Food Intake in People with Obesity	Diabetes. 2023;72(suppl_1):127-OR
39.	Rodriguez 2023	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	HSD30 Real-World Prescribing of GLP-1s Among Patients With Overweight or Obesity in the United States	Value in Health. 2023;26:S299
40.	Rodriguez 2024	Komparator	Niezgodny komparator (semaglutyd)	Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity.	JAMA Intern Med. 2024 Jul 8:e242525. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.2525.
41.	Rohani 2023	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	The effects of subcutaneous Tirzepatide on obesity and overweight: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials.	Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Aug 9;14:1230206. doi: 10.3389/fendo.2023.1230206. eCollection 2023.
42.	Roy 2024	Metodyka	Badanie na komórkach	GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 (GLP-1) AGONISTS SEMAGLUTIDE AND TIRZEPATIDE AND COLORECTAL CANCER RISK: A CELL CULTURE STUDY	Gastroenterology. 2024;166:S-1473-S-1474
43.	Shang W 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	Pharmacological treatments for adults with overweight and obesity without diabetes	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024;:

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
44.	Shu 2024	Punkty końcowe	Brak wyniku dla TZP	OUTCOMES OF ANTI-OBESITY MEDICATIONS WITH ENDOSCOPIC REVISION OF PRIOR BARIATRIC SURGERY	Gastrointestinal Endoscopy. 2024;99:AB69-AB70
45.	Silva 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Efficacy and Safety of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists (aGLP1) In Overweight/Obese Patients: A Systematic Review and An Updated Network Meta-analysis	Journal of the Endocrine Society. 2023;7:A42-A43
46.	Singh 2024	Metodyka	GLP-1-RA i TZP analizowane łącznie	Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular events in overweight or obese non-diabetic patients	Current Problems in Cardiology. 2024;49:102403
47.	Smoyer 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	CO4 Overview of Recent Systematic Literature Reviews on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss in Adults with Obesity	Value in Health. 2023;26:S15
48.	Tan 2023	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis.	Int J Obes (Lond). 2023 Aug;47(8):677-685. doi: 10.1038/s41366-023-01321-5. Epub 2023 May 31.
49.	Velji-Ibrahim 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu	COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF GLP-1 AGONISTS FOR OBESITY MANAGEMENT IN ADULTS WITHOUT DIABETES: A NETWORK META-ANALYSIS	Gastroenterology. 2024;166:S-592-S-593
50.	Venniyoor 2022	Typ publikacji	Komentarz	Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity.	N Engl J Med. 2022 Oct 13;387(15):1433-1434. doi: 10.1056/NEJMc2211120.
51.	Wong E 2023	Populacja	Pacjenci z T2DM	Tirzepatide: A Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon-Like Peptide-1 Agonist for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Erratum.	Am J Ther. 2023 May 1;30(3):e311. doi: 10.1097/MJT.0000000000001634.
52.	Xiao 2024	Typ publikacji	List do wydawcy/komentarz do SURMOUNT-4 (brak nowych wyników)	Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity.	JAMA. 2024 May 21;331(19):1673-1676. doi: 10.1001/jama.2024.2600.
53.	Yu 2023	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Effect of the Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide/Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonist Tirzepatide on Lipid Profile and Waist Circumference: A Systematic Review and Meta-analysis.	Clin Ther. 2023 Aug;45(8):787-796. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.06.008. Epub 2023 Jul 14.
54.	Zakaria 2024	Komparator	Brak komparatora	Effectiveness of a hybrid approach in integrating GLP-1 agonists and lifestyle guidance for obesity and pre-diabetes management: RWE retrospective study.	Metabol Open. 2024 Apr 20;22:100283. doi: 10.1016/j.metop.2024.100283. eCollection 2024 Jun.
55.	Zhang 2023	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	GLP-1RAs caused gastrointestinal adverse reactions of drug withdrawal: a system review and network meta-analysis	Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1149328

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
56.	Zhao 2024	Populacja	Populacja azjatycka	Tirzepatide for Weight Reduction in Chinese Adults With Obesity: The SURMOUNT-CN Randomized Clinical Trial.	JAMA. 2024 May 31. doi: 10.1001/jama.2024.9217.
57.	Zhao L 2023	Populacja	Populacja azjatycka	Efficacy and safety of tirzepatide once weekly in Chinese participants with obesity or with overweight and weight-related comorbidities	Diabetologia. 2023;66:S274-S275
58.	Martin CK 2024	Populacja	Brak szczegółowej charakterystyki pacjentów (abstrakt do badania randomizowanego I fazy)	Effects of Tirzepatide on Eating Behaviour: a Phase 1 Study in People Living with Obesity	Diabetologie und stoffwechsel. 2024;19:S84
59.	Kelkar 2024	Metodyka	GLP-1 rozpatrywane łącznie (brak wniosków dla porównania T2P vs PLC)	Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists vs. placebo on any cardiovascular events in overweight or obese non-diabetic patients: a systematic review and meta-analysis	Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2024;11:1453297
60.	Mihai 2024	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla badania SURMOUNT-1 oraz -3 (analiza post-hoc badań SURMOUNT-1,-3,-4)	Body weight reduction in women treated with tirzepatide by menopausal stage: A post hoc analysis from the SURMOUNT program	Obesity Research and Clinical Practice. 2024;18:S8-S9
61.	Jansson 2024	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Reporting of dietary intake and dietary quality in interventions evaluating the effects of liraglutide, semaglutide or tirzepatide on weight-loss and/or blood glucose in patients of all age groups with obesity and/or T2D: A systematic review of phase 3 and 4 randomised controlled trials	Obesity Research and Clinical Practice. 2024;18:S10
62.	Stefanou 2024	Metodyka	GLP-1 rozpatrywane łącznie (brak wniosków dla porównania T2P vs PLC)	Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality under treatment with GLP-1 RAs or the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide in overweight or obese adults without diabetes: a systematic review and meta-analysis.	Ther Adv Neurol Disord. 2024 Sep 25;17:17562864241281903. doi: 10.1177/17562864241281903. eCollection 2024.
63.	Xie 2024	Metodyka	Brak osobnych wyników dla populacji docelowej	Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polygonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.	Metabolism. 2024 Sep 19;161:156038. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156038.
64.	Qin 2024	Metodyka	Brak osobnych wyników dla populacji bez cukrzycy	Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide for weight management compared to placebo: An updated systematic review and meta-analysis including the latest SURMOUNT-2 trial.	Endocrine. 2024 Oct;86(1):70-84. doi: 10.1007/s12020-024-03896-z. Epub 2024 Jun 8.
65.	Figlioli 2024	Metodyka	Brak wyników dla populacji bez T2DM, GLP-1 RA rozpatrywane łącznie	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Pharmacological Research. 2024;208:107401

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
66.	Talay 2024	Komparator	Porównanie różnych metod postępowania niefarmakologicznego w terapii dodanej do TZP	The effectiveness and sustainability of health outcomes from a holistic digital weight-loss service with concomitant initiation of tirzepatide: A pragmatic randomized controlled trial in the UK.	Diabetes Obes Metab. 2024 Nov;26(11):4854-4863. doi: 10.1111/dom.15903. Epub 2024 Sep 2.
67.	Rochira 2024	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z cukrzycą, Azjaci)	The Effect of Tirzepatide on Body Composition in People with Overweight and Obesity: A Systematic Review of Randomized, Controlled Studies.	Diseases. 2024 Sep 5;12(9):204. doi: 10.3390/diseases12090204.
68.	Coppenrath 2024	Typ publikacji	Praca poglądowa	Tirzepatide (Zepbound) for the Treatment of Obesity.	Am Fam Physician. 2024 Aug;110(2):199-200.
69.	ISRCTN10203365 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	Investigating and optimising physical function with weight loss	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10203365 . 2024;.
70.	NCT06606821 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	The Effects of Tirzepatide in People with Overweight/obesity and Coronary Artery Disease	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06606821 . 2024;.
71.	Holmberg 2022	Typ publikacji	Podsumowanie informacji dotyczących TZP (mechanizm działania, dawkowanie, możliwe działania niepożądane itp.)	Mounjaro From Eli Lilly and Company	Pharmacy Times. 2022;88:40
72.	Patoulas 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	EFFECT OF TIRZEPATIDE ON OFFICE BLOOD PRESSURE LEVELS IN OVERWEIGHT OR OBESE INDIVIDUALS WITHOUT TYPE 2 DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	Journal of Hypertension. 2024;42:e230-e231
73.	Baser 2024	Typ publikacji	Badanie retrospektywne opublikowane w postaci abstraktu	Effect of antiobesity medications on cardiovascular events in the Veterans Affairs patient population	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2024;30:S58
74.	Baser 2024	Typ publikacji	Badanie retrospektywne opublikowane w postaci abstraktu	Effect of weight loss medications on cardiovascular risk among active US military personnel	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2024;30:S57-S58
75.	Baser 2024	Typ publikacji	Badanie retrospektywne opublikowane w postaci abstraktu	Cardiovascular benefits of weight loss medications: An analysis of Mounjaro and Wegovy in the US Medicare population	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2024;30:S56-S57
76.	Enright 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane w postaci abstraktu	US commercial health plan coverage of semaglutide and tirzepatide for obesity management	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2024;30:S56
77.	Azarbarzin 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	TIRZEPATIDE REDUCED SLEEP APNEA-SPECIFIC HYPOXIC BURDEN IN PARTICIPANTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND OBESITY (SURMOUNT-OSA)	Chest. 2024;166:A6565-A6566
78.	Patel 2024	Typ publikacji	Opis badania	Entering a New Era in Sleep-Apnea Treatment	New England Journal of Medicine. 2024;391:1248-1249

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
79.	Talay 2024	Komparator	Nieodpowiedni komparator (wszystkie grupy leczone TZP)	Weight Loss and Engagement in a Tirzepatide-Supported Digital Obesity Program: A Four-Arm Patient-Blinded Retrospective Cohort Study	Telemedicine Reports. 2024;5:311-321
80.	Kumar 2024	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z chorobą otyłościową oraz z / bez cukrzycy)	Approved Anti-Obesity Drug in India- an Updated Systematic Review	International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research. 2024;13:110-116
81.	Paddu 2024	Komparator	Niezgodny komparator (leczenie farmakologiczne)	Weight maintenance on cost-effective antiobesity medications after 1 year of GLP-1 receptor agonist therapy: a real-world study	Obesity. 2024;32:2255-2263
82.	Jiao 2025	Populacja	Pacjenci leczeni TZP dodatkowo z T2DM	Characterizing body composition modifying effects of a glucagon-like peptide 1 receptor-based agonist: A meta-analysis	Diabetes, Obesity and Metabolism. 2025;27:259-267
83.	Ihnat 2025	Interwencja	Brak TZP	A systematic review of the use of GLP-1 receptor agonists in surgery	American Journal of Surgery. 2025;240:
84.	NA 2024	Typ publikacji	Korekta do badania Kelly 2024	Correction to "Real-world evaluation of the effects of tirzepatide in patients with type 2 diabetes mellitus".	Diabetes Obes Metab. 2024 Nov 18. doi: 10.1111/dom.16083.
85.	Romariz 2024	Metodyka	GLP-1 RA rozpatrywane łącznie (tiraglutyd, tirzepatyd)	GLP-1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity	Eur J Intern Med. 2024 Nov 15:S0953-6205(24)00445-X. doi: 10.1016/j.ejim.2024.10.027.
86.	Kamarullah 2024	Punkty końcowe	Brak wniosków dla porównania TZP vs PLC	Role of Incretin Mimetics in Cardiovascular Outcomes and Other Classical Cardiovascular Risk Factors beyond Obesity and Diabetes Mellitus in Nondiabetic Adults with Obesity: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.	Am J Cardiovasc Drugs. 2024 Nov 30. doi: 10.1007/s40256-024-00695-9.
87.	Levy 2024	Typ publikacji	List do edytora	Semaglutide vs Tirzepatide Dosages for Weight Loss	JAMA Intern Med. 2024 Nov 25. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.5768.
88.	Rodriguez 2024	Typ publikacji	Odpowiedź na komentarz Levy 2024	Semaglutide vs Tirzepatide Dosages for Weight Loss-Reply.	JAMA Intern Med. 2024 Nov 25. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.5771.
89.	Li 2024	Metodyka	Wykorzystano tylko jedną z kluczowych baz do przeszukania informacji medycznych (kryteria włączenia do analizy klinicznej zakładały wykorzystanie co najmniej dwóch kluczowych baz przeszukania informacji medycznej) oraz analiza łączna dla GLP-1 RA	Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: a meta-analysis.	Sleep. 2024 Nov 29:zsae280. doi: 10.1093/sleep/zsae280.
90.	Rubin 2024	Typ publikacji	Wywiad w formie nagrania	NEJM at AHA - Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity.	N Engl J Med. 2024 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMe2414470.
91.	Kramer 2024	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z chorobą otyłościową oraz z / bez cukrzycy)	Tirzepatide Reduces LV Mass and Pericardiac Adipose Tissue in Obesity-Related Heart Failure: SUMMIT CMR Substudy.	J Am Coll Cardiol. 2024 Nov 5:S0735-1097(24)10414-7. doi: 10.1016/j.jacc.2024.11.001.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
92.	Zile 2024	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z chorobą otyłościową oraz z / bez cukrzycy)	Effects of Tirzepatide on the Clinical Trajectory of Patients with Heart Failure, a Preserved Ejection Fraction, and Obesity.	Circulation. 2024 Nov 18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072679.
93.	Borlaug 2024	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z chorobą otyłościową oraz z / bez cukrzycy)	Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial.	Nat Med. 2024 Nov 17. doi: 10.1038/s41591-024-03374-z.
94.	Kamrul-Hasan 2024	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z chorobą otyłościową oraz z / bez cukrzycy)	Hepatobiliary effects and safety of tirzepatide: A systematic review and meta-analysis.	Diabetes Obes Metab. 2024 Dec;26(12):6074-6079. doi: 10.1111/dom.15948. Epub 2024 Sep 13.
95.	Beccuti 2024	Typ publikacji	Komentarz do badania SURMOUNT-OSA	Estimating Cardiovascular Benefits of Tirzepatide in Sleep Apnea and Obesity: Insight from the SURMOUNT-OSA Trials.	Curr Obes Rep. 2024 Dec;13(4):739-742. doi: 10.1007/s13679-024-00592-x. Epub 2024 Oct 8.
96.	Hamza 2024	Metodyka	Wykorzystano tylko jedną z kluczowych baz do przeszukania informacji medycznych (kryteria włączenia do analizy klinicznej zakładały wykorzystanie co najmniej dwóch kluczowych baz przeszukania informacji medycznej)	Tirzepatide for overweight and obesity management.	Expert Opin Pharmacother. 2024 Dec 4;1-19. doi: 10.1080/14656566.2024.2436595.
97.	Xie 2024	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z chorobą otyłościową oraz z / bez cukrzycy)	Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.	Metabolism. 2024 Dec;161:156038. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156038. Epub 2024 Sep 19.
98.	Packer 2024	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z chorobą otyłościową oraz z / bez cukrzycy)	Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity.	N Engl J Med. 2024 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMoa2410027.

A.5.2. Aktualizacja przeszukania pierwotnego

Tabela 64.

Tabela badań wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów - aktualizacja przeszukania pierwotnego

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Adamidis 2025	Komparator	Brak komparatora (badanie jednoramienne)	Short-Term Effects of Tirzepatide in Obese Adults: A Real-World Prospective Study.	Cureus. 2025 Jun 13;17(6):e85970. doi: 10.7759/cureus.85970. eCollection 2025 Jun.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
2.	Adeniran 2025	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Alcoholic Use Disorder Outcomes After Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients Taking GLP-1 RAs: A Multicenter Analysis	Obesity. 2025;33:1886-1894
3.	Afridi 2025	Typ publikacji	Edytoriał	Tirzepatide: A dual-action solution for obstructive sleep apnea and obesity	Annals of Medicine and Surgery. 2025;87:436-437
4.	Aljazeeri 2025	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu	GLP-1 Receptor Agonists for Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2025;211:A2901
5.	AlOtaibi 2025	Metodyka	W przeglądzie uwzględniono opisy przypadków oraz badanie prowadzone w populacji pacjentów z T2DM, niespełniające kryteriów niniejszej analizy	Clinical studies on anti-obesity medications in Arab countries.	Saudi Med J. 2025 May;46(5):459-477. doi: 10.15537/smj.2025.46.5.20250126.
6.	Arvate 2025	Metodyka	Przegląd przeprowadzony przed jedną osobą oraz wykorzystano tylko jedną z kluczowych baz do przeszukania informacji medycznych (kryteria włączenia do analizy klinicznej zakładały wykorzystanie co najmniej dwóch kluczowych baz przeszukania informacji medycznej)	Major clinical outcomes of the action of the co-agonist tirzepatide to liraglutide and semaglutide in the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus: a systematic review	International Journal of Nutrology. 2025;18:1;e25102
7.	Ayyan 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Efficacy and Safety of Tirzepatide for the Management of Obesity in People With or Without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	American Journal of Gastroenterology. 2023;118:S1248-S1249
8.	Azarbarzin 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	Tirzepatide reduced sleep apnea-specific hypoxic burden in participants with obstructive sleep apnea and obesity (SURMOUNT-OSA)	Chest. 2024;166:A6565-A6566
9.	Azzam 2024	Populacja	Pacjenci z idiopatycznym nadciśnieniem śródczaszkowym	Efficacy of Tirzepatide Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist In Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. A Real-World Propensity Score-Matched Study.	medRxiv [Preprint]. 2024 Nov 13;2024.11.12.24317193. doi: 10.1101/2024.11.12.24317193.
10.	Azzam 2025	Populacja	Pacjenci z idiopatycznym nadciśnieniem śródczaszkowym	Efficacy of Tirzepatide Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension. A Real-World Propensity Score-Matched Study	Endocrinology, Diabetes and Metabolism. 2025;8:e70019
11.	Bailony 2025	Interwencja	Niezgodna interwencja (żaden z pacjentów nie otrzymał TZP)	Impact of Anti-obesity Medication Initiation and Duration on Weight Loss	Obesity Science and Practice. 2025;11:e70069
12.	Bardóczy 2025	Metodyka	Brak odrębnych wniosków dla TZP	Efficacy of incretin-based therapies in obesity-related obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Sleep Medicine Reviews. 2025;82:102119
13.	Baser 2024	Typ publikacji	Abstrakt - brak publikacji pełnotekstowej	CO8 A Retrospective Analysis of the Impact of Approved Anti-Obesity Medications on Cardiovascular Disease Risk Among Patients With Obesity	Value in Health. 2024;27:S16

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
14.	Baser 2024	Typ publikacji	Abstrakt - brak publikacji pełnotekstowej	The Impact of Approved Anti-Obesity Medications on the Risk of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Obesity: A Retrospective Cohort Study	Value in Health. 2024;27:S24-S25
15.	Baser 2025	Typ publikacji	Abstrakt - brak publikacji pełnotekstowej	Socioeconomic Status and Anti-obesity Medications: Impact on Cardiovascular Risk in Medicare Patients with Obesity	Value in Health. 2025;28:S28
16.	Basile 2026	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia wszystkie badania dotyczące wpływu na ciśnienie krwi, bez względu na populację)	Effect of incretin-based therapies on blood pressure: a systematic review and meta-analysis.	Eur J Prev Cardiol. 2026 May 15;33(7):1210-1217. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf560.
17.	Berg 2025	Punkty końcowe	Przegląd systematyczny skupiający się na ocenie trwałości redukcji masy ciała u pacjentów stosujących GLP-1 po zaprzestaniu leczenia	Discontinuing glucagon-like peptide-1 receptor agonists and body habitus: A systematic review and meta-analysis.	Obes Rev. 2025 Aug;26(8):e13929. doi: 10.1111/obr.13929. Epub 2025 Apr 4.
18.	Bernardi 2025	Typ publikacji	Meta-analiza badań w postaci abstraktu	Comparative efficacy of tirzepatide, semaglutide, and placebo in weight management: a novel network meta-analysis	Journal of the American College of Cardiology. 2025;85:609
19.	Bhatnagar 2025	Punkty końcowe	Analiza do badania SURMOUNT-1 obejmująca populację z mutacją MC4R (brak porównania z PLC)	Tirzepatide leads to weight reduction in people with obesity due to MC4R deficiency.	Nat Med. 2025 Oct;31(10):3294-3296. doi: 10.1038/s41591-025-03913-2. Epub 2025 Aug 26.
20.	Birkenfeld 2025	Typ publikacji	List do edytora	Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention.	N Engl J Med. 2025 Jun 26;392(24):2491-2492. doi: 10.1056/NEJMc2504728.
21.	Borlaug 2025	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z chorobą otyłościową oraz z / bez cukrzycy)	Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial	Nature Medicine. 2025;31:544-551
22.	Chu 2025	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Efficacy of lifestyle modification combined with GLP-1 receptor agonists on body weight and cardiometabolic biomarkers in individuals with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis	eClinicalMedicine. 2025;88:103464
23.	Cifuentes 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Association of GLP-1 RA Or Dual GIP and GLP-1 RA for Obesity And Gastrointestinal Adverse Events: A Systematic Review	American Journal of Gastroenterology. 2024;119:S1543
24.	Ciudin 2024	Typ publikacji	Meta-analiza badań w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	CO133 Efficacy and Safety of Tirzepatide, Liraglutide and Semaglutide in Patients With Obesity: A Bayesian Network Meta-Analysis of GLP-1 RCTs	Value in Health. 2024;27:S39
25.	Ciudin 2025	Metodyka	Skumulowane dane z programu badań SURMOUNT	Associations between tirzepatide treatment and bodily pain in people with obesity: a post-hoc analysis of the SURMOUNT trials	Obesity Facts. 2025;18:370
26.	Coon 2025	Komparator	Niezgodny komparator (metformina)	Real-world impact of tirzepatide on the risk of progression to type 2 diabetes and metabolic outcomes in people with obesity and pre-diabetes	Diabetes, Obesity and Metabolism. 2025;27:3526-3530

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
27.	Costa de Oliveira 2025	Punkty końcowe	Brak wyników dla TZP	Major scientific and clinical evidence of pharmacological anti-obesity treatments: a systematic review	International Journal of Nutrology. 2025;18:Suppl3.e25S303
28.	D'Annibale 2025	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny/ praca poglądowa	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea	Curr Opin Pulm Med. 2025 Nov 1;31(6):591-596. doi: 10.1097/MCP.0000000000001208. Epub 2025 Aug 22.
29.	Drager 2025	Typ publikacji	Edytorial	A meta-analysis of glucagon-like peptide 1 receptor and dual agonists for the treatment of obstructive sleep apnea: end of the story or just the beginning?	Sleep. 2025;48:4;1-2, https://doi.org/10.1093/sleep/zsaf004
30.	Duhan 2025	Metodyka	Abstrakt do wykluczonej publikacji	300.04 GLP-1 Agonists Versus Placebo in Patients With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: An Updated Meta-Analysis of SUMMIT, SELECT, STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM, and FLOW Trials	JACC: Cardiovascular Interventions. 2025;18:S58
31.	Duhan 2025	Metodyka	Włączono badania z populacją mieszaną, brak analizy w podgrupach zależnych od obecności cukrzycy	GLP-1RA versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: An updated meta-analysis of randomized controlled trials	International Journal of Cardiology. 2025;438:133604
32.	Ebell 2025	Typ publikacji	Streszczenie, zarys badania SURMOUNT-OSA	Tirzepatide Causes Weight Loss and Improves Sleep Apnea Symptoms	American Family Physician. 2025;111:377-378
33.	El Ghandour 2025	Komparator	Brak komparatora, porównywano grupy z i bez cukrzycy	Effect of tirzepatide on weight and metabolism in a multiethnic cohort with and without diabetes	Diabetes, Obesity and Metabolism. 2025;27:2891-2895
34.	Fauchier 2025	Typ publikacji	List do edytora/komentarz	Tirzepatide in Obesity-Related Heart Failure With Preserved EF: Weight Loss and Structural Adaptations	Journal of the American College of Cardiology. 2025;85.e217
35.	Fauchier 2025	Typ publikacji	List badawczy dotyczący badania wykluczonego z analizy (SUMMIT)	Cardiovascular outcomes with tirzepatide in heart failure with preserved ejection fraction associated with obesity.	Eur J Heart Fail. 2025 Dec;27(12):2902-2905. doi: 10.1002/ejhf.70012. Epub 2025 Aug 29.
36.	Fu 2025	Metodyka	Brak osobnych wyników dla populacji bez cukrzycy	Glucagon-like peptide-1 receptor agonist for patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity	European Journal of Internal Medicine. 2025;137:146-148
37.	Galli 2025	Metodyka	Włączono tylko badanie dla TZP obejmujące populację mieszaną (w tym pacjentów z T2DM - SUMMIT) bez przeprowadzenia analizy w podgrupach	Cardiovascular Effects and Tolerability of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis of 99,599 Patients.	J Am Coll Cardiol. 2025 Nov 18;86(20):1805-1819. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.027. Epub 2025 Aug 27.
38.	Gong 2025	Populacja	Populacja mieszaną (włączano również badania dotyczące pacjentów z T2DM, brak osobnych wyników dla pacjentów z otyłością)	Risk of biliary diseases in patients with type 2 diabetes or obesity treated with tirzepatide: A meta-analysis	Journal of Diabetes Investigation. 2025;16:83-92
39.	Guo 2025	Metodyka	Analiza modelowa	Comparative efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists for weight reduction: A model-based meta-analysis of placebo-controlled trials.	Obes Pillars. 2025 Jan 30;13:100162. doi: 10.1016/j.obpill.2025.100162. eCollection 2025 Mar.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
40.	He 2025	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Effect of Tirzepatide on Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Diabetes Metab Res Rev. 2025 Oct;41(7):e70097. doi: 10.1002/dmrr.70097.
41.	Heerspink 2025	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych (analiza post-hoc oceniająca parametry nerkowe)	Kidney Parameters with Tirzepatide in Obesity with or without Type 2 Diabetes	Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2025;36:2190-2200
42.	Hidalgo Ramos 2025	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Effects of Tirzepatide on Skeletal Muscle Mass in Adults: A Systematic Review.	Cureus. 2025 Jul 29;17(7):e89020. doi: 10.7759/cureus.89020. eCollection 2025 Jul.
43.	Hullon 2025	Metodyka	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dla TZP włączonych do analizy (uwzględniono wyłącznie badanie SUMMIT)	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and obesity paradox in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review.	Cardiovasc Endocrinol Metab. 2025 Sep 17;14(4):e00344. doi: 10.1097/XCE.0000000000000344. eCollection 2025 Dec.
44.	Huston 2026	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny/ praca poglądowa	Effect of Tirzepatide on Cardiovascular Outcomes.	Am J Cardiovasc Drugs. 2026 Mar;26(2):157-163. doi: 10.1007/s40256-025-00767-4. Epub 2025 Oct 1.
45.	Jastreboff 2025	Typ publikacji	Odpowiedź autora na list do edytora	Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. Reply.	N Engl J Med. 2025 Jun 26;392(24):2492-2493. doi: 10.1056/NEJMc2504728.
46.	Jia 2025	Metodyka	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dla TZP włączonych do analizy (uwzględniono wyłącznie badanie SUMMIT)	Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in the treatment of obese patients with chronic heart failure: a meta-analysis.	Front Cardiovasc Med. 2025 Oct 3;12:1633114. doi: 10.3389/fcvm.2025.1633114. eCollection 2025.
47.	Kachmar 2025	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla TZP	Multi-modal neo-adjuvant anti-obesity medications may be more effective than medically supervised weight loss or GLP-1 therapy alone in preparing BMIੰ patients for metabolic surgery	International Journal of Obesity. 2025;49:1516-1522
48.	Kamrul-Hasan 2024	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM i bez otyłości)	Pancreatic Safety of Tirzepatide and Its Effects on Islet Cell Function: A Systematic Review and Meta-Analysis	Obesity Science and Practice. 2024;10:e70032
49.	Kamrul-Hasan 2025	Punkty końcowe	Analiza szczegółowych parametrów nerkowych	Renal effects and safety of tirzepatide in subjects with and without diabetes: A systematic review and meta-analysis	World Journal of Diabetes. 2025;16:2;101282
50.	Karakasis 2025	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: Systematic review and network meta-analysis	Metabolism: Clinical and Experimental. 2025;164:
51.	Kasagga A 2025	Metodyka	Skumulowane dane z programu badań SURMOUNT	Comparative Efficacy and Tolerability of Tirzepatide Versus Semaglutide at Varying Doses for Weight Loss in Non-diabetic Adults With Obesity: a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Cureus. 2025;17:e90335

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
52.	Khalil 2025	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu	Comparative Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Heart Failure with Preserved or Minimally Reduced Ejection Fraction: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	American Heart Journal. 2025;290:20
53.	Khawaji 2025	Populacja	Populacja mieszana (włączano również badania dotyczące pacjentów z T2DM, brak osobnych wyników dla pacjentów z otyłością)	Weight Loss Efficacy of Tirzepatide Compared to Placebo or GLP-1 Receptor Agonists in Adults With Obesity or Overweight: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With 6% 20 Weeks Treatment Duration	Journal of Obesity. 2025;2025:3442754
54.	Kim 2025	Interwencja	Nie uwzględniono TZP	Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Decrease Medical and Surgical Complications in Morbidly Obese Patients Undergoing Primary TKA	Journal of Bone and Joint Surgery. 2025;107:348-355
55.	Kommu 2025	Metodyka	Wykorzystano tylko jedną z kluczowych baz do przeszukania informacji medycznych (kryteria włączenia do analizy klinicznej zakładały wykorzystanie co najmniej dwóch kluczowych baz przeszukania informacji medycznej)	Efficacy and Safety of Tirzepatide on Weight Loss in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	Obes Rev. 2025 Nov;26(11):e13961. doi: 10.1111/obr.13961. Epub 2025 Jun 13.
56.	Krakauer 2025	Typ publikacji	List do edytora dotyczący badania wykluczonego z analizy (SUMMIT)	Tirzepatide for Heart Failure and Obesity.	N Engl J Med. 2025 Apr 24;392(16):1660. doi: 10.1056/NEJMc2502743.
57.	Kramer 2025	Typ publikacji	Odpowiedź	Reply: Tirzepatide in Obesity-Related Heart Failure With Preserved EF: Weight Loss and Structural Adaptations	Journal of the American College of Cardiology. 2025;85:e219-e220
58.	Kushner 2025	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Symptomatic adverse events and patient-reported outcomes related to incretin-based medicines for obesity: a systematic review involving >400,000 subjects	Obesity Facts. 2025;18:519-520
59.	La Vignera 2025	Populacja	Pacjenci z hipogonadyzmem metabolicznym	Short-term impact of tirzepatide on metabolic hypogonadism and body composition in patients with obesity: a controlled pilot study	Reproductive Biology and Endocrinology. 2025;23:92
60.	Lam 2025	Metodyka	Opis metodyki badania nieuwzględnionego w analizie	Tirzepatide for reduction of morbidity and mortality in adults with obesity: rationale and design of the SURMOUNT-MMO trial	Obesity (Silver Spring, Md). 2025;33:1645-1656
61.	Lau 2025	Typ publikacji	Komentarz	In adults with overweight or obesity and without diabetes, GLP-1 RAs increase weight loss vs. placebo	Annals of Internal Medicine. 2025;178:JC54
62.	Li 2025	Metodyka	Wykorzystano tylko jedną z kluczowych baz do przeszukania informacji medycznych (kryteria włączenia do analizy klinicznej zakładały wykorzystanie co najmniej dwóch kluczowych baz przeszukania informacji medycznej)	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea: A meta-Analysis	Sleep. 2025;48:1-8 https://doi.org/10.1093/sleep/zsae280

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
63.	Lin 2025	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (pacjenci z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, w tym m.in. z współistniejącą otyłością lub nadwagą i cukrzycą typu 2)	Effectiveness of tirzepatide in patients with HFpEF using a target trial emulation retrospective cohort study	Nature Communications . 2025;16:4471
64.	Linetzky 2024	Punkty końcowe	Brak możliwości odczytania wyników	Body weight reduction associated and -unassociated changes in lipid profile in people with obesity, with or without T2D, treated with tirzepatide: post-hoc analysis of SURMOUNT-1 and SURMOUNT-2	Circulation. 2024;150:Suppl_1:Abstract 4141358
65.	Liu 2025	Populacja	Populacja mieszana (włączano również badania dla TZP dotyczące pacjentów z T2DM)	Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis	eClinicalMedicine. 2025;79:103020
66.	Liu 2025	Populacja	Populacja mieszana (włączano również badania dotyczące pacjentów z T2DM, brak osobnych wyników dla pacjentów z otyłością)	The Efficacy and Safety of Tirzepatide in Patients with Diabetes and/or Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	Pharmaceuticals. 2025;18: 668. https://doi.org/10.3390/ph18050668
67.	Loureiro 2025	Metodyka	Identyfikacja głównych leków stosowanych off-label w celu leczenia otyłości (brak wyników dla badań włączonych do analizy)	Clinical outcome of off-label drugs for weight loss: a systematic review	International Journal of Nutrology. 2025;18:Suppl3,e35S310
68.	Lu 2025	Punkty końcowe	Brak osobnych wniosków dla TZP	Association of long-term weight management pharmacotherapy with multiple health outcomes: an umbrella review and evidence map: Bariatric Surgery	International Journal of Obesity. 2025;49:464-477
69.	Marine 2025	Typ publikacji	List do edytora dotyczący badania wykluczonego z analizy (SUMMIT)	Tirzepatide for Heart Failure and Obesity.	N Engl J Med. 2025 Apr 24;392(16):1660. doi: 10.1056/NEJMc2502743.
70.	Martin 2025	Populacja	Populacja mieszana (brak informacji o subpopulacjach zdefiniowanych w kryteriach włączenia do AKL)	Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-week phase 1 trial	Nature medicine. 2025;31:3141-3150
71.	Mazzotti 2025	Typ publikacji	Edytorial	Tirzepatide, Mortality, Cardiovascular, and Renal Outcomes in Sleep Apnea: Evidence From Real World Data	Chest. 2025;168:570-571
72.	Moiz 2025	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci z otyłością/nadwagą bez chorób współistniejących)	Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss Among Adults Without Diabetes : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.	Ann Intern Med. 2025 Feb;178(2):199-217. doi: 10.7326/ANNALS-24-01590. Epub 2025 Jan 7.
73.	NA 2024	Typ publikacji	Errata do nieuwzględnionej publikacji	Erratum: Science, Medicine, and the Anesthesiologist (Anesthesiology (2024) 141 (A13-A15) DOI: 10.1097/ALN.0000000000005193)	Anesthesiology. 2024;141:1227
74.	NA 2025	Typ publikacji	Podsumowanie dla pacjentów	Summary for Patients: Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss Among Adults Without Diabetes	Annals of Internal Medicine. 2025;178:119

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
75.	NA 2025	Punkty końcowe	Opis leku, brak dodatkowych punktów końcowych dla SURMOUNT-OSA	Tirzepatide (Zepbound) for Obstructive Sleep Apnea	Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2025;67:29-30
76.	NA 2025	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego (brak publikacji pełnotekstowej)	Cardiometabolic Outcomes of Novel Therapy Tirzepatide: A Systematic Review	Endocrine Practice. 2025;31:S199
77.	NA 2025	Typ publikacji	Skrótowy opis badania SURMOUNT 1	Tirzepatide for weight reduction in people without diabetes.	Drug Ther Bull. 2025 Jul 31;63(8):117. doi: 10.1136/dtb.2025.000018.
78.	Naeowong 2025	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD (brak publikacji pełnotekstowej)	Evaluation of the Effectiveness of weight management programmes in Medical Weight Management clinic: Insights from a Single Centre in Northeast UK	Obesity Facts. 2025;18:513-514
79.	NCT06732245 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	Safety and Efficacy of NA-931 and Tirzepatide in Adults Who Are Overweight or Obese	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06732245
80.	NCT06737042 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	Efficacy and Safety of GZR18 Every 2 Weeks Versus Tirzepatide and Placebo in Obese or Overweight Participants	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06737042
81.	NCT06801015 2025	Punkty końcowe	Brak wyników	Effects of Long-Acting GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) or Dual Incretin (GLP-1 and GIP [Glucose-dependent Insulinotropic Peptide]) Modulation on Gastric Motor Functions	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06801015
82.	NCT06802081 2025	Punkty końcowe	Brak wyników	Tirzepatide for the Treatment of Obesity in Patients With Atrial Fibrillation	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06802081
83.	Neves 2025	Metodyka	Przegląd oparty o przeszukanie jedynie jednej bazy informacji naukowych	GLP-1 Receptor Agonists in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	JACC: Heart Failure. 2025;13:7:102489
84.	Nunns 2025	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględni również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	The quantity, quality and findings of network meta-analyses evaluating the effectiveness of GLP-1 RAs for weight loss: a scoping review.	Health Technol Assess. 2025 Jun 25;1-73. doi: 10.3310/SKHT8119.
85.	Olowo-Oribi 2025	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny/ praca poglądowa	Efficacy of Tirzepatide, Retatrutide, and Semaglutide for Weight Loss in Obese Individuals Without Diabetes.	Acad Emerg Med. 2025 Nov;32(11):1255-1258. doi: 10.1111/acem.70088. Epub 2025 Jun 29.
86.	Ortega 2025	Typ publikacji	Skrótowy opis badania w formie porady dla pacjentów	EBM BLS: Tirzepatide Helps Obese Patients Lose Weight.	J Gen Intern Med. 2025 Dec;40(16):4112-4114. doi: 10.1007/s11606-025-09815-w. Epub 2025 Sep 3.
87.	Packer 2025	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z chorobą otyłościową oraz z / bez cukrzycy)	Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity.	N Engl J Med. 2025 Jan 30;392(5):427-437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027. Epub 2024 Nov 16.
88.	Pedicino 2025	Typ publikacji	Komentarz	Weekly Journal Scan: long-term effects of tirzepatide for diabetes prevention in persons with obesity and prediabetes	European Heart Journal. 2025;46:2604-2606
89.	Romariz 2025	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględni również badania przeprowadzone na populacji z T2DM, brak danych na temat otyłości)	GLP-1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity	European Journal of Internal Medicine. 2025;132:153-155

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
90.	Sattar 2024	Punkty końcowe	Analiza biomarkerów	Inflammatory biomarkers in people treated with tirzepatide living with overweight or obesity, without and with T2D: a post-hoc analysis from SURMOUNT-1 and SURMOUNT-2	Circulation. 2024;150:Suppl_1:Abstarct 4139912
91.	Schmickl 2025	Typ publikacji	Badanie ankietowe opublikowane w postaci preprintu (brak recenzji naukowej)	Treatment Preferences For Comorbid Obesity and Obstructive Sleep Apnea (PRO-CON OSA) Survey: Patient and Provider Preferences for CPAP and/or Tirzepatide.	medRxiv [Preprint]. 2025 Oct 5;2025.10.02.25337176. doi: 10.1101/2025.10.02.25337176.
92.	Shah 2025	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (dla TZP uwzględniono jedną publikację stanowiącą analizę post-hoc dla badań SURPASS-1-5)	Weight Loss That Lasts: Reviewing the Long-Term Impact of GLP-1 Receptor Agonists.	Cureus. 2025 Jul 19;17(7):e88334. doi: 10.7759/cureus.88334. eCollection 2025 Jul.
93.	Shukla 2025	Typ publikacji	List do edytora	Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention.	N Engl J Med. 2025 Jun 26;392(24):2492. doi: 10.1056/NEJMc2504728.
94.	Singh 2025	Typ publikacji	Edytoriał	Tirzepatide: Predictors of Responders vs. Non-Responders	Clinical Diabetology. 2025;14:137-141
95.	Sinha 2025	Metodyka	Wykorzystano tylko jedną z kluczowych baz do przeszukania informacji medycznych (kryteria włączenia do analizy klinicznej zakładały wykorzystanie co najmniej dwóch kluczowych baz przeszukania informacji medycznej)	Efficacy and Safety of GLP-1 Receptor Agonists, Dual Agonists, and Retatrutide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity: AA Bayesian NMA.	Obesity (Silver Spring). 2025 Nov;33(11):2046-2054. doi: 10.1002/oby.24360. Epub 2025 Jul 20.
96.	Siudak 2025	Metodyka	Analiza wzorców przepisywania GLP-1/GIP oraz identyfikacja wyjściowych cech klinicznych związanych z długoterminowym stosowaniem leczenia	Low long-term persistence with GLP-1 receptor agonists treatment: Real-world evidence from a large Polish cohort	Diabetes, Obesity and Metabolism. 2025;27:6011-6017
97.	Tan 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Cardiometabolic outcomes in patients with overweight and obesity undergoing weight loss trials : a network meta-analysis	European Heart Journal. 2024;45:Suppl_1 http://dx.doi.org/10.1002/oby.24360
98.	Tang 2025	Populacja	Do przeglądu nie włączono badań dla analizowanej populacji (włączone badanie dla TZP SURPASS-4)	Glucagon-like peptide-1 receptor agonist in myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease risk reduction: a comprehensive meta-analysis of number needed to treat, efficacy and safety	Cardiovascular Diabetology. 2025;24:285 http://dx.doi.org/10.1038/s41366-025-01859-6
99.	Tavosanis 2025	Typ publikacji	Skrótowy opis badania SUMMIT	Tirzepatide improves cardiorenal health in obese individuals with HFpEF.	Nat Cardiovasc Res. 2025 Jan;4(1):5. doi: 10.1038/s44161-024-00601-1.
100.	Theodorakopoulou 2025	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	SELECT: a 10% reduction in body weight with GLP-1 receptor agonists improves kidney outcomes in overweight and obese patients without diabetes	Nephrology Dialysis Transplantation. 2025;40:617-620
101.	Thomsen 2025	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies.	Diabetes Obes Metab. 2025 Apr;27 Suppl 2(Suppl 2):66-88. doi: 10.1111/dom.16364. Epub 2025 Apr 8.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
102.	Tian 2025	Typ publikacji	Korekta do Tian 2025 informująca o zmianie afiliacji autora	Correction: Efficacy and safety of tirzepatide for weight loss in patients with obesity or type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.	Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Aug 25;16:1683829. doi: 10.3389/fendo.2025.1683829. eCollection 2025.
103.	Velji-Ibrahim 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	GLP-1 Agonists and Their Efficacy for Weight Loss: Unraveling the Best Option Through Network Meta-Analysis	American Journal of Gastroenterology. 2023;118:S1220
104.	Wang 2025	Populacja	Populacja mieszana pod względem wskazania (przegląd uwzględnia również badania przeprowadzone na populacji z T2DM)	Exploring the Efficacy and Safety of Tirzepatide in Obesity Management and Cardiometabolic Risk Factors: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis.	Clin Obes. 2025 Dec;15(6):e70036. doi: 10.1111/cob.70036. Epub 2025 Jul 21.
105.	Waqas 2025	Metodyka	Przegląd systematyczny niezawierający badań dla TZP w analizowanej populacji	Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis	Journal of Cardiac Failure. 2025;31:1076-1080
106.	Wen 2025	Typ publikacji	Niesystematyczny przegląd literatury	Exploring the Effects of Tirzepatide on Obstructive Sleep Apnea: A Literature Review.	Cureus. 2025 Mar 6;17(3):e80164. doi: 10.7759/cureus.80164. eCollection 2025 Mar.
107.	West 2025	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu	Weight regain following the cessation of GLP-1 RAs for weight management: a systematic review and meta-analysis	Obesity Facts. 2025;18:suppl_1;368
108.	Wong 2025	Metodyka	Analiza modelowa oparta na danych z badania przekrojowego i wynikach badania SURMOUNT-1 z oszacowaniem populacji USA spełniającej kryteria kwalifikacji do badania SURMOUNT-1 oraz wpływu leczenia TZP na otyłość i zdarzenia sercowo-naczyniowe	US Population Eligibility and Estimated Impact of Tirzepatide Treatment on Obesity Prevalence and Cardiovascular Disease Events	Cardiovascular Drugs and Therapy. 2025;39:837-847
109.	Yang 2025	Punkty końcowe	Brak wniosków dla porównania ze zdefiniowanym komparatorem	Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists for obstructive sleep apnea in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis	Journal of Translational Medicine. 2025;23:389 https://doi.org/10.1186/s12967-025-06302-y
110.	Yang 2025	Typ publikacji	Abstrakt do badania randomizowanego (brak publikacji pełnotekstowej)	Turning the Tide of Obesity Medicine: tirzepatide in the Reversal of Lipotoxicity and Adipose Tissue Dysfunction in Humans with Overweight/Obesity	Metabolism: clinical and experimental. 2025;168:suppl_156229. doi:10.1016/j.metabol.2025.156229
111.	Ynalvez 2025	Typ publikacji	Komentarz do badania wykluczonego z analizy klinicznej (SUMMIT)	In adults with HF with preserved ejection fraction and obesity, tirzepatide reduced a composite of CV death or worsening HF at 2 y	Annals of Internal Medicine. 2025;178:JC43
112.	Zamanian 2025	Metodyka	Wykorzystano tylko jedną z kluczowych baz do przeszukania informacji medycznych (kryteria włączenia do analizy klinicznej zakładały wykorzystanie co najmniej dwóch kluczowych baz przeszukania informacji medycznej)	The efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-diabetic adults with overweight/obesity: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses	European Journal of Pharmacology. 2025;1003:177966

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
113.	Zhang 2025	Metodyka	Analiza modelowa	Quantitative Comparison of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Weight Loss in Adults: A Systematic Review and Model-Based Meta-Analysis	Diabetes Technology and Therapeutics. 2025;27:422-429

A.6. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

A.6.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

A.6.2. Formularz do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 65.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuły z czasopisma z wynikami badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)			
☐	Osobista komunikacja z badaczem		
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania		Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji			
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?			T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?			T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?			T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu			Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)			
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?			T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?			T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?			ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?			ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?			ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?			T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?			ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu			Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach			
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?			T / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?			ND / T / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?			ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?			ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu			Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego			
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?			T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2. była <u>N/PN</u> /BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <u>T/PT</u> /BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <u>T/PT</u> /BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	<u>T</u> / PT / <u>PN</u> / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; ND – nie dotyczy.

A.6.3. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

A.6.3.1 FORMULARZ AMSTAR II

Tabela 66.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? „Tak” jeśli: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe Opcjonalnie (rekomendowane) ☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	☐ Tak ☐ Nie
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędów systematycznych „Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? „Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) „Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) ☐ Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (follow-up)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji, oraz ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających, oraz ☐ selektywnego doboru badań Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, oraz ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI
	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie RCT

Pytanie	Odpowiedź
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? „Tak” jeśli: W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji o źródłach finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zareportowane, można zaznaczyć „tak”.</i>	☐ Tak ☐ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników? RCT „Tak” jeśli: - uzasadniono kumulację danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
NRSI „Tak” jeśli: - uzasadniono kumulację danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych - ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? „Tak” jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB - LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? „Tak” jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB - LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o różnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? „Tak” jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? „Tak” jeśli: przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? „Tak” jeśli: - w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów - LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	☐ Tak ☐ Nie

Kolorem oznaczono domeny krytyczne; NRSI – badania nierandomizowane (Non Randomized Studies of Intervention), RCT – badania randomizowane (Randomized Controlled Trials)

A.6.3.2 PRZYKŁADOWA OCEAN AMSTAR II

Tabela 67.

Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU:	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

A.6.4. Formularz do oceny wiarygodności badań kohortowych w skali Newcastle-Ottawa (NOS)

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać maksymalnie dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej

a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności *

b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *

c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)

d) nie określono metody doboru kohorty

2. Dobór kohorty bez narażenia

a) z tej samej społeczności co narażona kohorta *

b) z innego środowiska (z innej populacji)

c) nie określono metod doboru kohorty bez narażenia

3. Stwierdzenie narażenia

a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *

b) ustrukturyzowany wywiad *

c) raportowane przez pacjenta w formie pisemnej

d) nie określono

4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

a) tak *

b) nie

Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) *

Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punkty końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez pacjenta
- d) nie określono

7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) Tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

8. Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów *
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > _____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych *
- c) < _____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
- d) nie określono

A.6.5. Formularze do ekstrakcji danych z badania

A.6.5.1 FORMULARZ DO CHARAKTERYSTYKI BADAŃ

Tabela 68.
Formularz charakterystyki badań pierwotnych

Akronim badania	
Opis i cel badania	
Kryteria włączenia	
17.	
Kryteria wykluczenia	
18.	
Oceniane punkty końcowe	
I rzędowe PK: II-rzędowe PK:	
Populacja	
Cecha populacji	
Liczebność grupy	
Wiek [lata], średnia (SD)	
Płeć, n (%)	Kobiety
	Mężczyźni
Rasa, n (%)	Rdzenni mieszkańcy Ameryki lub Alaski
	Azjatycka
	Czarna lub Afroamerykanie
	Biała
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku
	Wiele
Czas trwania otyłości [lata], średnia (SD)	
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	
Kategoria BMI, n (%)	<30 kg/m ²
	≥30 to <35 kg/m ²
	≥35 to <40 kg/m ²
	≥40 kg/m ²
Masa ciała [kg], średnia (SD.)	
Obwód talii [cm], średnia (SD.)	
Powikłania związane ze zwiększoną masą ciała, n	Nadciśnienie
	Dyslipidemia

Akronim badania	
(%)	ASCVD
	PCOS
	OSA
	Choroba zwyrodnieniowa stawów
	Stany lękowe/depresja
	Niealkoholowe stłuszczenie wątroby
	Astma lub POChP
	Dna moczanowa
AHI [n zdarzeń/godz.], średnia (SD)	
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe
	Rozkurczowe
HbA1c [%], średnia (SD)	
Liczba powikłań związanych z masą ciała, n (%)	0
	1-2
	3-4
	≥5
Profil lipidowy [mg/dl], średnia (SD)	Cholesterol całkowity
	HDL
	LDL
	Trójglicerydy
Glukoza na czczo [mg/dl], średnia (SD)	
Odsetek pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, n (%)	
ASCVD grupa ryzyka, n (%)	niskie
	graniczne
	pośrednie
	wysokie
Interwencja i komparator	
Układ badania	
Schemat badania	
Kointerwencje	
Okres interwencji/ obserwacji	
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Utrata z badania, n (%)	•
Metodyka implementacji danych utraconych	

Akronim badania	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	
Testowana hipoteza wyjściowa (I-rzędowy PK)	
Metoda analizy wyników	•
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

Tabela 69.
Formularz do charakterystyki badań nierandomizowanych

Akronim badania	
Kryteria włączenia	
Kryteria wykluczenia	
Oceniane punkty końcowe	
Populacja	
Cecha populacji	
Liczebność grupy	
Wiek [lata], średnia (SD)	
Płeć, n (%)	Kobiety
	Mężczyźni
Rasa, n (%)	Azjatycka
	Czarna lub Afroamerykanie
	Biała
	Inna
	Nieznana
Czas trwania otyłości [lata], średnia (SD)	
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	
Kategoria BMI, n (%)	≥30 kg/m ²
	<30 kg/m ²
Masa ciała [kg], średnia (SD)	
Obwód talii [cm], średnia (SD)	
Powikłania związane ze zwiększoną masą ciała,	OSA
	Nadciśnienie

Akronim badania	
n (%)	Dyslipidemia
	Cukrzyca typu 2
	Przewlekła choroba nerek
	Choroba zwyrodnieniowa stawów
	Przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych
	Niewydolność serca
	Dna moczanowa
AHI [n zdarzeń/godz.], średnia (SD)	
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe
	Rozkurczowe
HbA1c [%], średnia (SD)	
Liczba powikłań związanych z masą ciała, n (%)	
Profil lipidowy [mg/dl], średnia (SD)	Cholesterol całkowity
	HDL
	LDL
	Trójglicerydy
Glukoza na czczo [mg/dl], średnia (SD)	
Odsetek pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, n (%)	
ASCVD grupa ryzyka, n (%)	
Interwencja i komparator	
Układ badania	
Schemat badania	
Kointerwencje	
Okres interwencji/ obserwacji	
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	
Utrata z badania, n (%)	
Metodyka implementacji danych utraconych	
Sposób raportowania danych	
Metoda analizy wyników	
Ocena w skali NOS	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

A.6.5.2 FORMULARZ DO EKSTRAKЦИИ DANYCH DYCHOTOMICZNYCH

Tabela 70.

Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	OI (tyg.)	Interwencja		Komparator	Interwencja vs komparator		
		Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH(T) [95% CI] ^a	p

A.6.5.3 FORMULARZ DO EKSTRAKЦИИ DANYCH CIĄGŁYCH

Tabela 71.

Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Punkt końcowy	OI (tyg.)	Interwencja			Komparator		Interwencja vs komparator	
		Dawka (mg)	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
		Estymand TRE						
		Estymand EE						