



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Mounjaro KwikPen (tirzepatyd)**
we wskazaniu:
Leczenie choroby otyłościowej (ICD-10: E.66)
Analiza weryfikacyjna

OTOW.4131.4.2026

Data ukończenia: 19 czerwca 2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHI	wskaźnik bezdechu i spłycenia oddechu
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AVSCD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BMI	Wskaźnik masy ciała
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DBP	Ciśnienie rozkurczowe krwi
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EE	Estymand skuteczności
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESS	skala senności Epworth
ETD	szacowana różnica w leczeniu
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FFA	wolne kwasy tłuszczowe
FG	glukoza na czczo
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HF	Niewydolność serca
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSM	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów
LSMD	różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
LY	lata życia (life years)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MASH	stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi
MD	różnica średnich (mean difference)
MTD	Maksymalna tolerowana dawka

MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OSA	obturacyjny bezdech senny
PAP	Wentylacja mechaniczna z zastosowaniem dodatniego ciśnienia
PDM	Stan przedcukrzycowy
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SBP	Ciśnienie skurczowe krwi
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOC	Terapia standardowa
T2DM	Cukrzyca typu 2
TC	cholesterol całkowity
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRE	Estymand zgodności leczenia
TZP	Tirzepatyd
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2025.0.1461 t.j.)
VAS	Wizualna skala analogowa
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	18
3.1. Technologia wnioskowana	18
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.1.2. Ocena badań	30
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.1. Parametry antropometryczne	33
4.2.1.2. Ryzyko wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową	40
4.2.1.3. Parametry kardiometaboliczne	43
4.2.1.4. Ocena jakości życia	46
4.2.1.5. Parametry oddechowe i zaburzenia snu	51
4.2.1.6. Efektywność rzeczywista	53
4.2.1.7. Opracowania wtórne	54
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
5. Ocena analizy ekonomicznej	61
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	61
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	63
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	68
5.2.2. Wyniki analizy progowej	69
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	70
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	72
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	73
6. Ocena analizy wpływu na budżet	74
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	74

6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	74
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	74
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet	75
6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	75
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	77
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	79
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	80
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	82
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	84
10.	Źródła	86

1. Informacje o wniosku

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

03.04.2026

PLR.4500.2320.2025.19.KKL

PLR.4500.2321.2025.20.KKL

PLR.4500.2322.2025.20.KKL

PLR.4500.2323.2025.20.KKL

PLR.4500.2324.2025.19.KKL

PLR.4500.2325.2025.21.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973253,
 - Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 12,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973246,
 - Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973239,
 - Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 7,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973222,
 - Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973215,
 - Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973208
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie choroby otyłościowej (ICD-10: E.66)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- nowa

Proponowana cena zbytu netto:

–
–
–
–
–
–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

– TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Holandia

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 18A

02-092 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Mounjaro KwikPen (tirzepatyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby otyłościowej (ICD-10: E.66)” Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Mounjaro KwikPen jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Mounjaro KwikPen

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	PO	WDS [PLN]
2,5 mg				bezpłatnie	0
5 mg*				bezpłatnie	0
7,5 mg				bezpłatnie	0
10 mg				bezpłatnie	0
12,5 mg				bezpłatnie	0
15 mg				bezpłatnie	0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; wnioskodawca nie określił wysokości limitu finansowania

Problem zdrowotny

Otyłość jest chorobą przewlekłą o złożonej etiologii, bez tendencji do samoistnego ustępowania i ze skłonnością do nawrotów, która rozwija się w wyniku przewlekłego dodatniego bilansu energetycznego (przewagi energii pobieranej z pożywieniem nad energią wydatkowaną na procesy podstawowej przemiany materii i termogenezy oraz na aktywność fizyczną), co skutkuje nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w organizmie, wynikiem czego może być rozwój licznych chorób przewlekłych (metabolicznych i niemetalicznych powikłań otyłości), które stopniowo pogarszają stan zdrowia chorego, zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe oraz są przyczyną gorszej jakości życia i jego skrócenia.

WHO definiuje nadwagę i otyłość jako nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, które stanowi zagrożenie dla zdrowia. Ponadto uznaje otyłość za poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego na całym świecie oraz główny czynnik determinujący niepełnosprawność i śmiertelność w regionie europejskim WHO. Wskaźnik masy ciała (BMI) 25–29,9 kg/m² wskazuje na nadwagę, a ≥30 kg/m² – na otyłość.

Czynniki wpływające na rozwój otyłości trwale zaburzają fizjologiczną regulację homeostazy energetycznej organizmu. Najczęściej (do 90% przypadków) występuje otyłość będąca skutkiem niewłaściwego, nadmiernego spożywania pokarmów, czego przyczyny są złożone (tzw. otyłość pierwotna) – istotną rolę odgrywa spożywanie żywności wysoko przetworzonej, o dużej gęstości energetycznej (duża zawartość energii w 1 g produktu), bogatej w tłuszcze, zwłaszcza nasycone, i/lub węglowodany proste, w tym syrop glukozowo-fruktozowy (kukurydziany), oraz ubogiej w błonnik pokarmowy. Otyłość pierwotna rozwija się pod wpływem różnych czynników (środowiskowych, społeczno-kulturowych, psychogennych). Pozostałe 10% przypadków stanowi otyłość wtórna, która może być wynikiem:

- 1) hiperfagii i zaburzeń podstawowej przemiany materii uwarunkowanych genetycznie
- 2) niektórych endokrynopatii (np. zespół Cushinga lub niedoczynność tarczycy)
- 3) zaburzeń funkcji podwzgórza lub
- 4) przyjmowania niektórych leków (iatrogenne).

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.5>.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator wskazał terapię standardową (SOC) rozumianą jako postępowanie nefarmakologiczne obejmujące dietę o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększoną aktywność fizyczną, z lub bez placebo. Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, opinię eksperta oraz status refundacyjny leków, analitycy Agencji uznają wybór komparatorów za prawidłowy. Aktualnie farmakoterapia w leczeniu choroby otyłościowej jest finansowana z prywatnych środków.

Wytyczne postępowania farmakologicznego w leczeniu nadwagi i otyłości u dorosłych zalecają stosowanie farmakoterapii w połączeniu z dietą niskokaloryczną i zwiększoną aktywnością fizyczną. Polskie wytyczne PTLO 2024 zalecają leczenie farmakologiczne u chorych z BMI ≥ 30 kg/m² lub z BMI ≥ 27 kg/m² i z ≥ 1 powikłaniem/schorzeniem, u których leczenie nefarmakologiczne nie przyniosło efektu terapeutycznego. Wśród możliwych do zastosowania leków dokumenty najczęściej wskazują na leki m.in. tirzepatyd, leki z grupy analogów GLP-1 oraz orlistat. Tirzepatyd jest najczęściej wymieniany w kontekście leczenia otyłości ze współistniejącym OSA, PDM, cukrzycą typu 2, chorobą sercowo-naczyniową, stłuszczeniowym zapaleniem wątroby. Część dokumentów zaznacza, że leczenie jeśli jest skuteczne powinno być długoterminowe w celu utrzymania korzyści leczenia i zapobieżenia ponownemu przyrostowi masy ciała.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano stanowiska eksperta dr hab. n. med. Mariusza Wyleżoła – Prezesa Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegóły przekazanego stanowiska przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Stanowisko eksperta klinicznego

Ekspert	dr hab. n. med. Mariusz Wyleżół Prezes Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	– stworzenie spójnej ścieżki leczenia choroby otyłościowej: POZ - AOS - ośrodek specjalistyczny – chirurgia metaboliczna/bariatryczna - opieka długoterminowa; – finansowanie interdyscyplinarnej opieki obejmującej lekarza, dietetyka, psychologa/psychiatrę i fizjoterapeutę, a nie wyłącznie koszt leku; – kwalifikacja i monitorowanie w ośrodkach spełniających kryteria jakościowe, z rejestrem wyników, działań niepożądanych, odsetka przerw i efektów po zakończeniu leczenia; – integracja programu z leczeniem powikłań: OSA, stan przedcukrzycowy/cukrzyca typu 2, niewydolność serca, choroby układu sercowo-naczyniowego, leczenie ran i kwalifikacja do zabiegów; – zdefiniowanie ścieżki kontynuacji lub leczenia podtrzymującego, ponieważ otyłość ma charakter przewlekły i nawrotowy.
Jakie są możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją leku Mounjaro w omawianym wskazaniu?	– kwalifikowanie chorych niespełniających kryteriów programu, zwłaszcza w celu redukcji masy ciała z powodów estetycznych; – stosowanie leku bez udokumentowanego, wcześniejszego postępowania żywieniowo-behawioralnego i bez realnego monitorowania; – kontynuacja leczenia mimo niespełnienia kryteriów skuteczności lub mimo działań niepożądanych; – nierzetelne prowadzenie dzienniczka masy ciała, diety i aktywności fizycznej; – niewystarczające wykluczenie przeciwwskazań, ciąży, karmienia piersią, zaburzeń odżywiania, ciężkich niekontrolowanych zaburzeń psychicznych albo przyczyn wtórnych otyłości; – nieformalna presja na lekarzy i ośrodki ze strony chorych lub otoczenia z uwagi na duże zainteresowanie lekami inkretynowymi; – przerwy w dostępności leku mogą prowadzić do nieciągłości terapii, pogorszenia efektów i frustracji chorych
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	– młodzi dorośli z otyłością II i III stopnia, u których występuje stan przedcukrzycowy albo obturacyjny bezdech senny; – chorzy z BMI ≥ 40 kg/m² i powikłaniami stanowiącymi realne zagrożenie życia lub istotne ograniczenie diagnostyki i leczenia; – chorzy wymagający redukcji masy ciała jako leczenia pomostowego do operacji bariatrycznej, innego zabiegu operacyjnego lub diagnostyki obrazowej; – chorzy z wysokim ryzykiem metabolicznym: stan przedcukrzycowy, cukrzyca typu 2, MASLD/MASH, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia; – chorzy z obturacyjnym bezdechem sennym, jeśli redukcja masy ciała może zmniejszyć ciężkość zaburzeń oddychania.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	– chorzy z przeciwwskazaniami do leku lub wystąpieniem istotnych działań niepożądanych; – chorzy z nieleczonymi zaburzeniami odżywiania, ciężkimi niekontrolowanymi zaburzeniami psychicznymi albo aktywnym uzależnieniem; – kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę w krótkim czasie - zgodnie z ChPL i zasadami bezpieczeństwa; – chorzy z wtórnymi przyczynami otyłości, które nie zostały rozpoznane i leczone; – chorzy niezdolni do współpracy w zakresie monitorowania, wizyt kontrolnych, prowadzenia dzienniczka i modyfikacji stylu życia; – chorzy, u których głównym celem jest krótkotrwała redukcja masy ciała bez akceptacji przewlekłego charakteru leczenia; – chorzy, u których po krótkim leczeniu osiągnięto cel pomostowy, np. umożliwienie wykonania diagnostyki lub operacji - dalsza terapia powinna wtedy wymagać ponownej oceny.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii.	– kryterium wieku 18-26 lat w części A jest klinicznie dyskusyjne, ponieważ ryzyko powikłań nie kończy się po 26. r.ż.; – kryteria wyłączenia oparte na bardzo wysokich progach procentowej redukcji masy ciała mogą eliminować chorych z istotną poprawą kliniczną, ale mniejszą redukcją masy ciała;

Ekspert	dr hab. n. med. Mariusz Wyleźni Prezes Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości
	– ryzyko nierówności dostępu z powodu ograniczonej liczby ośrodków i różnej dostępności dietetyków, psychologów i fizjoterapeutów; – ryzyko traktowania programu jako wyłącznie farmakoterapii, bez rzeczywistej opieki interdyscyplinarnej.
Kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych	– otyłość jest przewlekłą, nawrotową chorobą prowadzącą do powikłań metabolicznych, sercowonaczyniowych, oddechowych, narządowych i psychicznych; – brak refundacji skutecznej farmakoterapii powoduje nierówności dostępu, ponieważ leczenie jest dostępne głównie dla osób zdolnych do finansowania prywatnego; – program obejmuje populację wysokiego ryzyka, w których potencjalny zysk zdrowotny i systemowy może być większy niż w szerokiej populacji; – finansowanie może ograniczyć koszty hospitalizacji, leczenia powikłań, niezdolności do pracy i opóźnień w diagnostyce i leczeniu innych schorzeń; – farmakoterapia może być leczeniem pomostowym do chirurgii metabolicznej albo innych procedur ratujących zdrowie i życie.
Kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych	– spodziewany wpływ na budżet płatnika może być istotny; – konieczne jest bardzo precyzyjne określenie kryteriów kwalifikacji i kontynuacji, aby uniknąć niekontrolowanego rozszerzenia populacji; – leczenie może wymagać długotrwałej kontynuacji, a zbyt krótkie finansowanie może prowadzić do nawrotu choroby; – program bez finansowania opieki interdyscyplinarnej będzie mniej skuteczny i może spowodować się do samego przepisywania leku; – dla części chorych – skrajnie ciężkich stanów klinicznych wymienionych w części B dane z badań mogą mieć pośredni charakter, dlatego potrzebny jest rejestr rzeczywistych efektów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do oceny skuteczności klinicznej TZP względem PLC dodanych do leczenia modyfikacją stylu życia (obniżona kaloryczność posiłków i zwiększenie aktywności fizycznej) wykorzystano:

- badanie SURMOUNT-1 (leczenie 72 tyg.) z populacją ogólną (grupy: TZP 15 mg, n=630 pacj, TZP 10 mg, n= 636 pacj.; 5 mg, n= 630 pacj; PLC, n=643 pacj.),
- badanie SURMOUNT-1 (leczenie 176 tyg) subpopulacja ze stanem przedcukrzycowym (grupy: TZP 15 mg, n=253 pacj, TZP 10 mg, n= 262 pacj.; 5 mg, n= 247 pacj; PLC, n=270 pacj.),
- Badanie SURMOUNT-3 (leczenie 72 tyg.) z wdrożeniem zintensyfikowanego programu modyfikacji stylu życia (grupy: TZP w maksymalnie tolerowanej dawce, n= 287 pacj; PLC, n=292 pacj.);
- badania SURMOUNT-OSA (leczenie 52 tyg.) w populacji pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym, z grupami pacjentów, którzy nie stosowali terapii PAP (PAP(-), SURMOUNT-OSA-1, TZP MTD n=114 pacj.; PLC n=120 pacj.) oraz stosujących terapię PAP (PAP(+); SURMOUNT-OSA-2, TZP MTD n=120 pacj.; PLC n=115 pacj.).

Średnia zmiana masy ciała (%):

- SURMOUNT-1 (estymand TRE)
 - Wynik [95% CI] – TZP 5 mg: -15,0 [-15,9; -14,2]; TZP 10 mg: -19,5 [-20,4; -18,5]; TZP 15 mg -20,9 [-21,8; -19,9]; PLC: -3,1 [-4,3; -1,9]
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg: -11,9 [-13,4; -10,4] (p<0,001); TZP 10 mg: -16,4 [-17,9; -14,8] (p<0,001); TZP 15 mg: -17,8 [-19,3; -16,3] (p<0,001);
- SURMOUNT-1 PDM (estymand TRE)
 - Wynik [95% CI] – TZP 5 mg: -12,3 [-14,5; -10,2]; TZP 10 mg: -18,7 [-24,1; -13,4]; TZP 15 mg: -19,7 [-22,1; -17,3]; PLC: -1,3 [-4,0; 1,5]
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg -11,1 [-14,4; -7,8] (p<0,001); TZP 10 mg: -17,5 [-23,6; -11,3] (p<0,001); TZP 15 mg: -18,4 [-22,2; -14,7] (p<0,001);
- SURMONUT-3 (estymand TRE)
 - Wynik [95% CI] – TZP MTD: -18,4 (SE: 0,7); PLC 2,5 (SE: 1,0);
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): -20,8 [-23,2; -18,5] (p<0,001);
- SURMOUNT-OSA (estymand TRE)

- Wynik [95% CI] – PAP(-): TZP MTD: -17,7 [-19,0 -16,3]; PLC: -1,6 [-2,9; -0,2]; PAP(+): TZP MTD: -19,6 [-21,0; -18,2]; PLC: -2,3 [-3,8; -0,9]
- Różnica [95% CI] (vs PLC): PAP(-): -16,1 [-18,0; -14,2] ($p<0,001$); PAP(+): -17,3 [-19,3; -15,3] ($p<0,001$)

Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 5\%$:

- SURMOUNT-1 (estymand TRE)
 - Wynik – TZP 5 mg: 85,1%; TZP 10 mg: 88,9%; TZP 15 mg: 90,9%; PLC: 34,5%
 - OR [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg – 2,46 [2,04; 2,98], ($p<0,001$); TZP 10 mg: 2,57 [2,13; 3,11], ($p<0,001$); TZP 15 mg: 2,63 [2,18; 3,19], ($p<0,001$);
- SURMOUNT-1 PDM (estymand TRE)
 - Wynik – TZP 5 mg 78%; TZP 10 mg 85%; TZP 15 mg 87%; PLC 29%
 - OR [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg: 8,29 [5,57; 12,34]; TZP 10 mg: 13,18 [8,61; 20,18]; TZP 15 mg: 15,83 [10,1; 24,82];
- SURMONUT-3 (estymand TRE)
 - Wynik – TZP MTD: 88%; PLC 16%;
 - OR [95% CI] (vs PLC): 34,6 [19,2; 62,6], ($p<0,001$);

Średnia zmiana obwodu talii (cm)

- SURMOUNT-1 (estymand TRE)
 - Wynik [95% CI] – TZP 5 mg: -14,0 [-14,9; -13,1]; TZP 10 mg: -17,7 [-18,7; -16,8]; TZP 15 mg: -18,5 [-19,3; -17,6]; PLC: -4,0 [-5,1; -2,8]
 - Różnica (vs PLC): TZP 5 mg: -10,1 [-1,6; -8,6] ($p<0,001$); TZP 10 mg: -13,8 [-15,2; -12,3] ($p<0,001$); TZP 15 mg: -14,5 [-15,9; -13,0] ($p<0,001$);
- SURMOUNT-1 PDM (estymand TRE)
 - Wynik [95% CI] – TZP 5 mg: -10,3 [-12,4; -8,3]; TZP 10 mg: -17,7 [-26,2; -9,3]; TZP 15 mg: -16,8 [-19,5; -14,1]; PLC: -2,0 [-4,7; 0,8]
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg: -8,3 [-11,7; -4,9]; TZP 10 mg: -15,7 [-24,5; -7,0]; TZP 15 mg: -14,9 [-18,9; -10,8];
- SURMONUT-3 (estymand TRE)
 - Wynik [95% CI] – TZP MTD: -14,6 (0,7); PLC: 0,2 (1,0);
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): -14,8 [-17,2; -12,5] ($p<0,001$).

Średnia zmiana SBP (mmHg)

- SURMOUNT-1 (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] TZP 5/10/15 mg (dawki skumulowane) vs PLC: -6,2 [-7,7; -4,8] ($p<0,001$);
- SURMOUNT-1 PDM (estymand EE)
 - Różnica [95% CI] TZP 5/10/15 mg (dawki skumulowane) vs PLC: -8,30 [-10,49; -6,11], (p - bd);
- SURMONUT-3 (estymand EE)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: -9,2 [-11,2; -7,2] (p - bd);
- SURMOUNT-OSA (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: PAP(-): 7,6 [-10,5; -4,8], ($p<0,001$); PAP(+): -3,7 [-6,8; -0,7], ($p=0,02$);

Średnia zmiana DBP (mmHg)

- SURMOUNT-1 (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] TZP 5/10/15 mg (dawki skumulowane) vs PLC: -4,0 [-4,9; -3,1] ($p<0,001$);

- SURMOUNT-1 PDM (estymand EE)
 - Różnica [95% CI] TZP 5/10/15 mg (dawki skumulowane) vs PLC: -3,00 [-4,48; -1,52] (p - bd);
- SURMONUT-3 (estymand EE)
 - Różnica TZP MTD vs PLC: -5,5 [-6,9; -4,1] (p - bd);
- SURMOUNT-OSA (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI], TZP MTD vs PLC: PAP(-): 2,8 [-5,0; -0,7], (p<0,001); PAP(+): -1,1 [-3,2; 1,0] (ns);

Średnia zmiana poziomu HbA1c (%)

- SURMOUNT-1 (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg: -0,3 [-0,3; -0,2], (p<0,001); TZP 10 mg: -0,4 [-0,4; -0,3], (p<0,001); TZP 15 mg: -0,4 [-0,4; -0,3], (p<0,001);
- SURMOUNT-1 PDM (estymand EE) – 176 tyg.
 - Różnica [95% CI] vs PLC: TZP 5 mg: -0,36 [-0,42; -0,29], (p<0,001); TZP 10 mg: -0,44 [-0,51; -0,38], (p<0,001); TZP 15 mg: -0,50 [-0,57; -0,44], (p<0,001);
- SURMONUT-3 (estymand EE)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: -0,5 [-0,5; -0,4], (p<0,001);

Średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (mg/dl)

- SURMOUNT-1 (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg: bd, (p<0,001); TZP 10mg: bd, (p<0,001); TZP 15 mg: bd, (p<0,001);
- SURMOUNT-1 PDM (estymand EE)
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg: -10,58 [-12,82; -8,35], (p<0,001); TZP 10 mg: -14,25 [-16,43; -12,08], (p<0,001); TZP 15 mg: -13,96 [-16,17; -11,75], (p<0,001);
- SURMONUT-3 (estymand EE)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: -11,2 [-13,5; -8,8] (p<0,001);

10-letnie ryzyko wystąpienia ASCVD (%)

- SURMOUNT-1 (estymand EE)
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg: -25,8 [bd], (p<0,001); TZP 10 mg: -32,1 [bd], (p<0,001); TZP 15 mg: -31,1 [bd], (p<0,001);
- SURMOUNT-1 PDM (estymand EE, skala ryzyka PREVENT)
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg -44,2 [bd] (p<0,0001); TZP 10 mg -46,8 [bd] (p<0,0001); TZP 15 mg -49,3 [bd] (p<0,0001);

10-letnie ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 (%)

- SURMOUNT-1 (estymand EE)
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg: -11,7 [bd], (p<0,001); TZP 10 mg: -13,7 [bd], (p<0,001); TZP 15 mg: -14,0 [bd], (p<0,001);
- SURMOUNT-1 PDM (estymand EE)
 - Różnica [95% CI] (vs PLC): TZP 5 mg -12,7 [bd] (p<0,0001); TZP 10 mg -15,3 [bd] (p<0,0001); TZP 15 mg -15,2 [bd] (p<0,0001)

SF-36, Funkcjonowanie fizyczne

- SURMOUNT-1 (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] TZP 10/15 mg (dawka skumulowana) vs PLC: 1,9 [1,0; 2,9] (p<0,001);

- SURMOUNT-1 PDM
 - Różnica [95% CI] TZP 5/10/15 mg (dawka skumulowana) vs PLC: 2,6 [0,0; 5,3] – (estymand TRE, wynik raportowany przez autorów); 2,00 [0,88; 3,12] (estymand EE, obliczenia własne wnioskodawcy)
- SURMONUT-3 (estymand EE)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: 3,9 [2,8; 4,9], (p - bd);
 - Odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę (zmiana o $\geq 5,76$) – 29% vs 15%, RR= 1,98 [1,36; 2,91], NNT=7 [5; 15]
- SURMOUNT-OSA (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: PAP(-): 2,9 [1,3; 4,6] (p<0,01); PAP(+): 4,5 [2,9; 6,2], (p<0,01);

Parametry oddechowe i zaburzenia snu – badanie SURMOUNT-OSA

- Bezwzględna zmiany liczby bezdechów (AHI) w ciągu godziny (liczba zdarzeń/godz.), (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: PAP(-): -20,0 [-25,8; -14,2] (p<0,001); PAP(+): -23,8 [-29,6; -17,9] (p<0,001);
- Względna AHI w ciągu godziny (zmiana %), (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: PAP(-): -47,7 [-65,8; -29,6] (p<0,001); PAP(+): -56,2 [-73,7; -38,7] (p<0,001);
- Odsetek pacjentów z redukcją zdarzeń AHI o $\geq 50\%$, (estymand TRE)
 - TZP MTD vs PLC: PAP(-): 61% vs 19%, RR=3,3 [2,1; 5,1] (p<0,001); PAP(+): 72% vs 23%, RR=3,1 [2,1; 4,5] (p<0,001);
- Zmiana wpływu zaburzeń snu na codzienne funkcjonowanie (kwestionariusz PROMIS-SRI), (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: PAP(-): -3,4 [-5,7; -1,2] (p<0,05); PAP(+): -4,3 [-7,0; -1,6] (p<0,01);
- Zmiana jakości i ilości snu (kwestionariusz PROMIS-SD), (estymand TRE)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: PAP(-): -2,0 [-4,0; 0,1] (p<0,05); PAP(+): -3,9 [-6,2; -1,6] (p<0,01);
- Zmiana nasilenia senności dziennej (kwestionariusz ESS)
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: PAP(-): -1,4 [-2,5; -0,3] (p<0,05); PAP(+): -0,9 [-2,1; 0,2] (ns);
- Zmiana jakości życia w zakresie poziomu aktywności (FOSQ) – wynik całkowity
 - Różnica [95% CI] TZP MTD vs PLC: PAP(-): 0,6 [-0,1; 1,2] (ns); PAP(+): 0,3 [-0,1; 0,8] (ns);
- Odsetek pacjentów z Liczba AHI <5 lub 5-14 zdarzeń/godz. z ESS ≤ 10 , (estymand TRE)
 - TZP MTD vs PLC: PAP(-): 42% vs 16%, RR=2,9 [1,8; 4,8] (p<0,001); PAP(+): 50% vs 14%, RR=3,3 [2,0; 5,4] (p<0,001);

Efektywność rzeczywista

W badaniu Wu 2025 analizowano populację pacjentów z otyłością i OSA stosujących TZP lub leczenie modyfikacją stylu życia. 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.

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

Opracowania wtórne

Głównymi wnioskami z opracowań jest skuteczność analogów GLP-1 i innych leków wieloreceptorowych, w tym TZP, względem placebo w redukcji masy ciała (i wskaźnika BMI), poprawy parametrów glikemicznych i kardiometabolicznych (w tym redukcję ciśnienia tętniczego) a także redukcję ryzyka wystąpienia MACE i zawału mięśnia sercowego. Jednak opracowania wskazują również, że stosowanie tych leków związane jest z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, szczególnie ze strony układu pokarmowego, które najczęściej miały charakter łagodny lub umiarkowany. Część opracowań wskazuje, że TZP jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie redukcji masy ciała i ciśnienia tętniczego przy podobnym profilu bezpieczeństwa do innych porównywanych leków.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja ogólna – program standardowej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-1)

W badaniu SURMOUNT-1 w populacji ogólnej z programem standardowym modyfikacji stylu życia 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. Istotnie częstsze zaprzestani terapii z powodu AEs odnotowano w przypadku dawek 10 i 15 mg TZP, względem grupy PLC. Nie było różnic między grupami w zakresie występowania ciężkich AEs, zgonów, AEs prowadzących do utraty z badania.

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, i występowały głównie w okresie eskalacji. Ciężkie lub poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe występowały istotnie częściej w grupach stosujących dawki 10 i 15 mg TZP w porównaniu do grupy PLC. Istotnie częściej dla TZP występowały również łysienie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i hipoglikemia (wszystkie dawki) oraz zawroty głowy (dawka 10 mg). Ponadto w badaniu odnotowano, że leczenie TZP w dawce 15 mg wiązało się z istotnie mniejszym odsetkiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) w porównaniu z PLC (RR = 0,09 [0,01; 1,67, NNT = 129 [66; 2961]).

Populacja ze stanem przedcukrzycowym (SURMOUNT-1)

W analizie obejmującej podgrupę pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP i PLC pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym także ciężkich. Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu AEs w grupach leczonych TZP mieścił się w przedziale 7-12% i był IS wyższy niż w grupie PLC (6%) dla najwyższej dawki leku (15 mg).

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.

Populacja ogólna – program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-3)

W badaniu SURMOUNT-3 z wdrożeniem zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia stosowanie TZP MTD (TZP w maksymalnie tolerowanej dawce) w porównaniu z PLC wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz prowadzących do zaprzestania terapii. Najczęściej (u $\geq 15\%$ pacjentów) zgłaszano zdarzenia związane z układem pokarmowym (nudności, biegunka, zaparcia, wymioty), które istotnie częściej raportowano w grupie TZP MTD niż w grupie PLC.

Populacja z obturacyjnym bezdechem sennym (SURMOUNT-OSA)

U pacjentów w bezdechem sennym w badaniach SURMOUNT-OSA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP MTD i PLC pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym ciężkich oraz prowadzących do przerwania terapii. Najczęściej (u $\geq 15\%$ pacjentów) zgłaszano zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia), które istotnie częściej raportowano w grupie TZP MTD względem grupy PLC.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności produktu leczniczego Mounjaro (tirzepatyd, TZP) w dawkowaniu zgodnym z ChPL (5 mg, 10 mg lub 15 mg) stosowanego w połączeniu ze standardową terapią, zdefiniowaną jako dieta o obniżonej wartości kalorycznej oraz zwiększona aktywność fizyczna (ang. *standard of care*, SoC), w porównaniu ze stosowaniem samej SoC. Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego (uPL), w analizie przyjęto maksymalny czas terapii TZP wynoszący 2 lata.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ i wspólnej w dożywotnim horyzoncie czasowym (100 lat).

Jako populację docelową analizy wskazano pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do części A i części B uPL, natomiast populacją faktycznie uwzględnioną w modelu w analizie podstawowej byli pacjenci z BMI ≥ 35 kg/m² oraz stanem przedcukrzycowym i wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz zakładający średni wiek pacjenta wynoszący 22 lata (BCh2) oraz scenariusz, w którym obliczenia przeprowadzono na podstawie danych dla subpopulacji pacjentów z BMI ≥ 40 kg/m² (EFF_Pop2).

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej dołączenie TZP do stosowania SoC w porównaniu ze stosowaniem samej SoC z perspektywy NFZ jest droższe i skuteczniejsze niezależnie od uwzględnionej dawki TZP. Oszacowany ICUR dla porównania TZP+SoC vs SoC wyniósł w zależności od wysokości dawki TZP od 139 833 PLN/QALY do 171 508 PLN/QALY. Oszacowane wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ (zmiana ICUR od -0,7% do -1,1%).

W przypadku scenariuszy analizy wrażliwości BCh2 i EFF_Pop2

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej (z perspektywy NFZ) dla poszczególnych wysokości dawki TZP, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto wynosi

. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanych cen zbytu netto.

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe z perspektywy wspólnej

Ceny progowe oszacowane dla scenariuszy BCh2 i EFF_Pop2 analizy wrażliwości

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości technologii wnioskowanej nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. SoC), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Głównymi ograniczeniami przedstawionej analizy są: rozbieżność między populacją uwzględnioną w modelu a populacją wnioskowaną i przeprowadzenie modelowania w oparciu o zastępcze punkty końcowe i równania ryzyka oraz na podstawie nieopublikowanych danych z okresu obserwacji wynoszącego 72 tygodnie. Pozostałe ograniczenia opisano w treści AWA.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu TZP ze środków publicznych w populacji docelowej będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem TZP w populacji docelowej analizy wyniesie około 129,8 mln zł w roku 2027 oraz około 423,9 mln zł w roku 2028. Wzrost wydatków wynika z kosztu terapii tirzepatydem, który jest wyższy od kosztu standardowego postępowania nefarmakologicznego w postaci diety i aktywności fizycznej. Pozostałe z uwzględnionych kategorii kosztowych, w przypadku analizy wpływu na budżet, wpływają na obliczone wydatki inkrementalne w niewielkim stopniu.

Najistotniejszym ograniczeniem jest metodyka oszacowania populacji docelowej, którą oszacowano na podstawie kilku źródeł danych (w tym raportu dot. choroby otyłościowej opracowanego przez wnioskodawcę), co wpływa na niepewność końcowych oszacowań. W szczególności niepewność oszacowań dotyczy odsetka chorych z czynnikami ryzyka w obu podgrupach populacji docelowej, do oszacowania których wykorzystano także zagraniczne źródła danych, jak również konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego zgłosił ekspert kliniczny oraz Agencja. Szczegóły zamieszczono w rozdziale 7. niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Do analizy włączono trzy rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wykazaną w dostępnych badaniach klinicznych skuteczność. We wszystkich rekomendacjach stosowanie tirzepatydu ma stanowić uzupełnienie postępowania do diety niskokalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej, dodatkowo w dwóch dokumentach rekomendowane wskazanie zawiera ograniczenie do co najmniej jednej choroby współistniejącej (SMC 2024 i NICE 2026) oraz w dwóch ograniczenie o początkowym BMI wynoszącym ≥ 35 kg/m² (NICE 2026 i HAS 2025; w SMC 2024 ograniczenie BMI wynosi ≥ 30 kg/m²).

Uwagi dodatkowe

Odpowiedź na dodatkowe pytanie Ministerstwa Zdrowia zamieszczono na końcu rozdziału 7. niniejszej AWA.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 3. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973253, Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 12,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973246, Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973239, Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 7,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973222, Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973215, Mounjaro KwikPen, Tirzepatydum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2,5 mg, 1 wstrzyk., GTIN: 05907677973208
Kod ATC	A10BX16 Leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny
Droga podania	Podskórnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tirzepatyd jest długo działającym agonistą receptorów GIP i GLP-1, o wysokim stopniu selektywności wobec ludzkich receptorów GIP i GLP-1. Tirzepatyd ma wysokie powinowactwo zarówno do receptorów GIP, jak i GLP-1. Działanie tirzepatyd na receptory GIP jest podobne do działania naturalnego hormonu GIP. Działanie tirzepatyd na receptory GLP-1 jest słabsze w porównaniu z naturalnym hormonem GLP-1. Obydwa receptory występują na komórkach wewnątrzwydzielniczych α i β trzustki, serca, naczyń krwionośnych, komórkach układu immunologicznego (leukocytach), jelita i nerki. Receptory GIP występują także na adipocytach. Ponadto zarówno receptory GIP, jak i GLP-1 wykazują ekspresję w obszarach mózgu ważnych w regulacji łaknienia. Badania na zwierzętach pokazują, że tirzepatyd dociera do neuronów w obszarach mózgu uczestniczących w kontrolowaniu łaknienia oraz spożycia pokarmu i aktywuje je. Badania na zwierzętach pokazują, że tirzepatyd może modyfikować wykorzystanie tkanki tłuszczowej poprzez wpływ na receptor GIP. W ludzkich adipocytach hodowanych in vitro tirzepatyd działa na receptory GIP, kontrolując wychwyt glukozy oraz modyfikując wychwyt lipidów i lipolizę.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	A. LECZENIE MŁODYCH DOROSŁYCH NA CHOROBE OTYŁOŚCIOWĄ (ICD-10: E.66) 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) Wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI) ≥ 35 kg/m²; 4) Potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub obturacyjny bezdech senny (OSA) - potwierdzony wynikiem badania polisomnograficznego/poligraficznego lub stan przedcukrzycowy. B. LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBA OTYŁOŚCIOWĄ W STANIE ZAGROŻENIA ŻYCIA (ICD-10: E.66) 1) Wiek od 18 r.ż.; 2) Wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI) ≥ 40 kg/m²; 3) Co najmniej jedno z poniższych: a) 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), b) 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 wagowego aparatury (zazwyczaj > 160-200 kg), - przeciwwskazania do operacji bariatrycznej (np. gigantyczna przepuklina rozworu, skrajne ryzyko anestezjologiczne), c) 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, d) 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).
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu³	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2022 r. (dopuszczenie postaci wstrzykiwacza wielodawkowego KwikPen – 19.04.2024 r.; rozszerzenie wskazania do stosowania o kontrolę masy ciała – 11.12.2023 r.)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt leczniczy Mounjaro jest wskazany w leczeniu osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. <u>Kontrola masy ciała</u> Produkt leczniczy Mounjaro jest wskazany w uzupełnieniu diety o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała, w tym utraty i utrzymania masy ciała, u osób dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym • ≥ 30 kg/m ² (otyłość) lub • od ≥ 27 kg/m ² do < 30 kg/m ² (nadwaga) z współistniejącą co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba układu sercowo-naczyniowego, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Mounjaro, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości <https://ptlo.org.pl/>
- American Gastroenterological Association <https://gastro.org/>
- United European Gastroenterology <https://ueg.eu/>
- NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/>
- European Association for the Study of Obesity <https://easo.org/>
- Obesity Association (division of American Diabetes Association) <https://obesityassociation.org/>
- <https://www.tripdatabase.com/>
- Scholar.google.com

Wyszukiwanie przeprowadzono w 02.06.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2023 r. (rejestracja FDA).

Dokumenty wytycznych zalecają stosowanie farmakoterapii w połączeniu z dietą niskokaloryczną i zwiększoną aktywnością fizyczną. Wytyczne, w tym m.in. polskie wytyczne PTLO 2024 zalecają leczenie farmakologiczne u chorych z BMI ≥ 30 kg/m² lub z BMI ≥ 27 kg/m² i z ≥ 1 powikłaniem/schorzeniem, u których leczenie niefarmakologiczne nie przyniosło efektu terapeutycznego. Wśród możliwych do zastosowania leków najczęściej wskazują się m.in. tirzepatyd, leki z grupy analogów GLP-1 oraz orlistat. Tirzepatyd jest najczęściej wymieniany w kontekście leczenia otyłości ze współistniejącym OSA, PDM, cukrzycą typu 2, chorobą sercowo-naczyniową, stłuszczeniowym zapaleniem wątroby. Część dokumentów zaznacza że leczenie jeśli jest skuteczne powinno być długoterminowe w celu utrzymania korzyści leczenia i zapobieżenia ponownemu przyrostowi masy ciała. Wytyczne PTLO 2024 wskazują, że leczenie powinno trwać optymalnie ≥ 12 miesięcy i należy je dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, [...] część pacjentów chorujących na otyłość wymaga stosowania przewlekłej terapii, i farmakoterapię należy stosować tak długo, jak tylko jest potrzebna, skuteczna i dobrze tolerowana. ADA 2026 wskazano, że po osiągnięciu celów terapeutycznych należy kontynuować przyjmowanie leków przeciw otyłości, aby utrzymać korzyści zdrowotne.

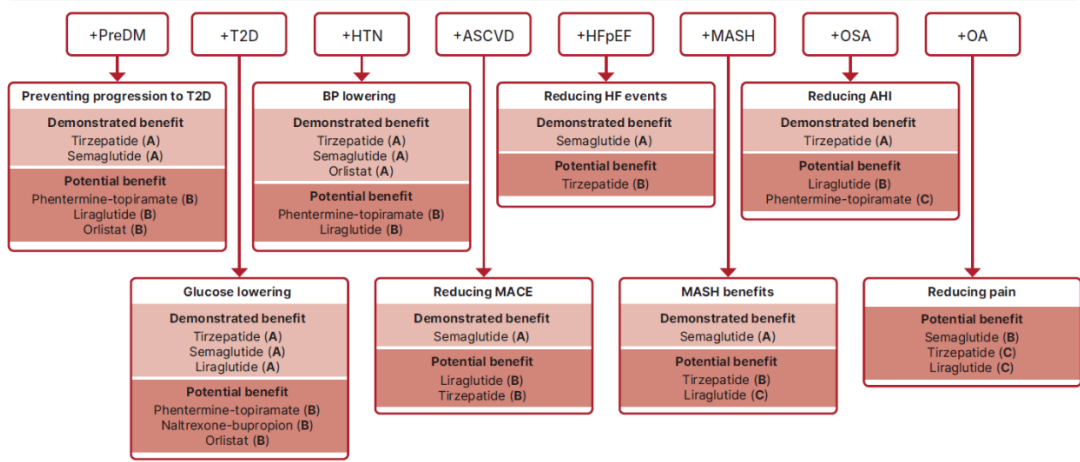
³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/mounjaro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf

Wytyczne NICE 2026 wskazują, że należy rozważyć zakończenie farmakoterapii po 6 miesiącach nieskutecznej terapii tirzepatydem (nie uzyskano $\geq 5\%$ redukcji masy ciała stosowania w MTD).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2026 (Wielka Brytania)	<u>Leki u dorosłych z nadwagą i otyłością</u> Wszystkie leki stosowane w leczeniu otyłości należy stosować w połączeniu z dietą niskokaloryczną i zwiększoną aktywnością fizyczną Decyzję o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego należy podjąć po omówieniu tego z pacjentem oraz po rozważeniu potencjalnego wpływu leczenia na jego motywację. Wraz z przepisaniem leków należy zapewnić pacjentowi informacje, wsparcie i porady dotyczące dodatkowych strategii żywieniowych, aktywności fizycznej i zmian zachowań, a także przekazać informacje na temat programów wsparcia dla pacjentów. • Tirzepatyd - dla osób dorosłych o początkowym wskaźniku BMI wynoszącym co najmniej 35 kg/m² i co najmniej jednym schorzeniu współistniejącym związanym z nadwagą. • Semaglutyd - dla osób dorosłych z co najmniej jednym schorzeniem współistniejącym związanym z nadwagą oraz: początkowym wskaźnikiem BMI wynoszącym 35,0 kg/m² lub więcej, lub początkowym wskaźnikiem BMI wynoszącym od 30,0 kg/m² do 34,9 kg/m², które spełniają kryteria skierowania do specjalistycznych placówek zajmujących się leczeniem nadwagi i otyłości. • Liraglutyd – dla osób dorosłych o początkowym wskaźniku BMI wynoszącym co najmniej 35 kg/m² oraz hiperglikemii bez cukrzycy i wysokim ryzyku chorób sercowo-naczyniowych. • Orlistat - dla osób dorosłych z BMI wynoszącym 30 kg/m² lub więcej albo z BMI wynoszącym 28 kg/m² lub więcej i towarzyszącymi czynnikami ryzyka. Należy monitorować działanie leków oraz wzmacniać zalecenia dotyczące zmian stylu życia i przestrzegania zaleceń poprzez regularne wizyty kontrolne. Należy rozważyć odstawienie leku, jeśli nie uzyskano $\geq 5\%$ redukcji masy ciała stosowania w maksymalnie tolerowanej dawce: • po 12 tygodniach (liraglutyd, orlistat) • po 6 miesiącach (tirzepatyd, semaglutyd) Należy oferować wsparcie w utrzymaniu utraty masy ciała osobom, które odstawiają leki stosowane w leczeniu otyłości.
ADA 2026 (USA)	Rekomendacje dot. farmakologicznego leczenia otyłości u dorosłych (wybrane) • Odżywianie, aktywność fizyczna i terapia behawioralna powinny być stosowane łącznie z lekami przeciw otyłości w celu osiągnięcia celów zdrowotnych. [A] • Należy dążyć do trwałej redukcji wyjściowej masy ciała o $\geq 5\%$, co może przynieść klinicznie istotne korzyści zdrowotne [A]. Należy dążyć do redukcji $\geq 10\%$ w celu leczenia wielu chorób lub powikłań związanych z otyłością [A]; w niektórych przypadkach wskazana może być redukcja $\geq 15\%$ dla uzyskania większej korzyści terapeutycznej [B]. • U dorosłych z nadwagą lub otyłością oraz stanem przedcukrzycowym plan leczenia powinien priorytetowo uwzględniać leki z udokumentowaną skutecznością w zapobieganiu progresji do T2D. [A, B] • U dorosłych z nadwagą lub otyłością oraz ASCVD plan leczenia powinien obejmować GLP-1RA z udokumentowanymi korzyściami [A, B] lub GIP/GLP-1RA z potencjalnymi korzyściami [B]. • U dorosłych z nadwagą lub otyłością oraz HFpEF plan leczenia powinien obejmować lek GLP-1RA lub lek GIP/GLP-1RA z udokumentowaną poprawą objawów [A] lub redukcją zdarzeń [A, B]. • U dorosłych z nadwagą lub otyłością oraz OSA należy preferować leki wykazujące poprawę bezdechu sennego. [A, B, C] • Po osiągnięciu celów terapeutycznych należy kontynuować przyjmowanie leków przeciw otyłości, aby utrzymać korzyści zdrowotne, ponieważ przerwanie leczenia często prowadzi do ponownego przybrania na wadze oraz pogorszenia lub ponownego pojawienia się czynników ryzyka sercowo-metabolicznego lub chorób i powikłań związanych z otyłością [A]. Indywidualizowana dawka podtrzymująca powinna zapewniać równowagę między skutecznością, korzyściami zdrowotnymi i tolerancją, dlatego też niekoniecznie musi odpowiadać maksymalnej zatwierdzonej dawce [A]. • Po rozpoczęciu leczenia lekiem przeciw otyłości pracownicy ochrony zdrowia powinni zaplanować wizyty kontrolne z pacjentami co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące terapii, aby wspierać prawidłowe stosowanie leczenia poprzez ocenę skuteczności, zarządzanie działaniami niepożądanymi oraz monitorowanie stanu zdrowia [B]. Kontrola może być realizowana za pomocą telemedycyny lub przez członków zespołu interdyscyplinarnego, takich jak dietetycy lub pielęgniarki, w celu zapewnienia terminowej i skutecznej opieki [C]. • W pozostałym okresie pierwszego roku leczenia lekami przeciw otyłości pacjenci powinni odbywać wizyty kontrolne co najmniej co 3 miesiące u przeszkolonych pracowników ochrony zdrowia w celu dalszego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii [C]. W dalszym okresie częstość wizyt kontrolnych może zostać zmniejszona do co 6 miesięcy w ramach długoterminowego leczenia [C].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Goal: improvement in obesity-related diseases and complications* and accounting for achievement and maintenance of weight reduction  Select obesity medication that aligns with individual goals and does not present barriers to its long-term use† Należy dobrać lek przeciw otyłości, który jest dostosowany do indywidualnych celów i nie stwarza przeszkód w jego długotrwałym stosowaniu Fragment schematu Fig. 2.2. Poziom rekomendacji: A – jednoznaczne dowody z dobrze zaprojektowanych, randomizowanych badań klinicznych B – dowody wspierające z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych C – dowody z badań o niższej jakości lub bez kontroli E – konsensus ekspercki lub doświadczenie kliniczne
CMAJ 2025 (Kanada)	<u>Leczenie farmakologiczne otyłości u osób dorosłych:</u> - Farmakoterapia w leczeniu otyłości, w połączeniu ze zmianami zachowań zdrowotnych, powinna być oferowana osobom z BMI ≥ 30, lub BMI ≥ 27 z powikłaniami związanymi z nadmiarem tkanki tłuszczowej: (semaglutyd (BMI ≥ 27) [level 1a; grade A], tirezpatyd (BMI ≥ 27) [level 1a; grade A], liraglutyd (BMI ≥ 27) [level 2a; grade B], Naltrexone-bupropion (BMI 27–45) [level 2a; grade B], orlistat (BMI 28–47) [level 2a; grade B]) - Farmakoterapia w leczeniu otyłości, w połączeniu ze zmianami zachowań zdrowotnych, powinna być stosowana <u>długoterminowo</u>, gdy jest skuteczna, aby: • Zapobiegać ponownemu przyrostowi masy ciała oraz regresji korzyści zdrowotnych osiągniętych dzięki farmakoterapii (semaglutyd [level 1a; grade A], tirezpatyd [level 1a; grade A], Orlistat [level 2a; grade B]); • Utrzymywać utratę masy ciała i zapobiegać ponownemu przyrostowi masy ciała po samych zmianach zachowań zdrowotnych (liraglutyd [level 2a; grade B]; orlistat [level 2a; grade B], tirezpatyd [level 2a; grade B]) - Farmakoterapia w połączeniu ze zmianami zachowań zdrowotnych powinna być oferowana w celu zmniejszenia częstości występowania poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób <u>z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową</u> związaną z miażdżycą (ASCVD) i wskaźnikiem BMI ≥ 27, oprócz standardowego postępowania w przypadku ASCVD: semaglutyd [Level 2a; grade B] - Farmakoterapia w połączeniu ze zmianami zachowań zdrowotnych powinna być oferowana osobom z <u>HFpEF</u> oraz BMI ≥ 30 w celu redukcji masy ciała oraz: • redukcji wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej lub pogorszenie niewydolności serca: (tirezpatyd); • Poprawy objawów niewydolności serca: (semaglutyd, tirezpatyd) [Level 1a; grade A] - Farmakoterapia otyłości w połączeniu ze zmianami zachowań zdrowotnych u osób żyjących <u>z preDM</u>, w celu redukcji masy ciała oraz: • Zmniejszenia ryzyka progresji do cukrzycy typu 2 (liraglutyd (BMI ≥ 27) [level 2a; grade B]; orlistat (BMI ≥ 30) [level 2a; grade B]; tirezpatyd (BMI ≥ 27) [level 2a; grade B]); • Osiągnięcia normoglikemii: (semaglutyd (BMI ≥ 30) [level 1a; grade A]) - Farmakoterapia w połączeniu ze zmianami zachowań zdrowotnych powinna być oferowana w celu poprawy AHI u osób <u>z umiarkowanym i ciężkim OSA</u>, z BMI ≥ 30 oraz: • Niezdolne lub niechętnie do stosowania terapii dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (tirezpatyd [level 1a; grade A]; liraglutyd [level 2a; grade B]); • Stosujące terapię dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (tirezpatyd [level 1a; grade A]) <u>Poziomy dowód</u> 1A Dowody z co najmniej jednej metaanalizy RCT lub pojedynczego RCT 2A Dowody z co najmniej jednego badania kontrolowanego bez randomizacji 2B Dowody z co najmniej jednego innego typu badania quasi-eksperymentalnego 3 Dowody z badań opisowych nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, badania korelacyjne oraz badania kliniczno-kontrolne 4 Dowody z raportów komitetów ekspertów lub opinii albo doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów, lub obu <u>Stopnie rekomendacji</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	A Bezpośrednio oparte na dowodach poziomu I B Bezpośrednio oparte na dowodach poziomu II lub ekstrapolowane z dowodów poziomu I C Bezpośrednio oparte na dowodach poziomu III lub ekstrapolowane z dowodów poziomu I lub II D Bezpośrednio oparte na dowodach poziomu IV lub ekstrapolowane z dowodów poziomu I, II lub III
EASO 2026 (Europa)	Wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia otyłości i jej powikłań Algorytm postępowania uwzględnia tirzepatyd w kontekście : - Leczenia farmakologicznego otyłości bez występujących powikłań – cel terapii: zmniejszenie nagromadzenia tkanki tłuszczowej w celu zapobiegania zaburzeniom czynności narządów innych niż tłuszczowe (tirzepatyd, semaglutyd, fentermina z topiramatem, liraglutyd, naltrekson z bupropionem, orlistat) - Postępowania w przypadku występowania powikłań otyłości – cel terapii: odwrócenie zaburzeń czynności narządów innych niż tkanka tłuszczowa: - OSA (tirzepatyd) - PreDM (tirzepatyd, semaglutyd, liraglutyd) - cukrzyca typu 2 (tirzepatyd, semaglutyd, liraglutyd, naltrekson z bupropionem) - niewydolność serca (tirzepatyd, semaglutyd) - MASH (tirzepatyd, semaglutyd) Fragment schematu algorytmu postępowania Fig. 1 publikacji EASO 2026
KLRWP i PTLO 2025 (Polska)	<u>Farmakoterapia dorosłych</u> Farmakoterapia w leczeniu otyłości powinna być stosowana jedynie jako uzupełnienie terapii dotyczącej stylu życia, a nie jako monoterapia. Farmakoterapię w leczeniu otyłości należy stosować długotrwale, o ile jest skuteczna i dobrze tolerowana, ponieważ otyłość jest chorobą przewlekłą. Krótkotrwałe stosowanie farmakoterapii (3–6 miesięcy) nie powoduje długotrwałych korzyści zdrowotnych i nie należy jej zalecać. Krótkotrwałe stosowanie farmakoterapii może wiązać się z krótkotrwałą utratą masy ciała, a następnie z wystąpieniem tzw. Efektu jo-jo i negatywnym wpływem na zdrowie Leczenie farmakologiczne wskazane jest u chorych z BMI ≥ 30 kg/m² lub z BMI ≥ 27 kg/m² i z ≥ 1 powikłaniem, u których leczenie niefarmakologiczne nie przyniosło efektu terapeutycznego. Farmakoterapię należy rozważyć także na etapie utrzymywania się efektów uzyskanych w czasie leczenia niefarmakologicznego oraz po chirurgicznym leczeniu otyłości, zwłaszcza jeżeli dochodzi do przyrostu masy ciała - Obecnie w Polsce zarejestrowane leki wspomagające redukcję masy ciała: – orlistat – lek złożony z chlorowodoru naltreksonu i chlorowodoru bupropionu – długo działające analogi GLP-1: liraglutyd i semaglutyd – długo działający analog GLP-1 i GIP: tirzepatyd – lek złożony z fenterminy i topiramatu. - U pacjentów z zaburzeniami węglowodanowymi/cukrzycą lekami pierwszego wyboru są długo działające analogi GLP-1 (liraglutyd i semaglutyd) lub tirzepatyd.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U pacjentów z zaburzeniami węglowodanowymi/cukrzycą, spożywających jedzenie pod wpływem emocji lub z rozpoznaniem BED bądź NES niektórzy autorzy proponują także rozważenie zastosowania politerapii; można stosować terapię skojarzoną analogu GLP-1 oraz leku złożonego z naltreksonu i bupropionu. • Lek złożony z fenterminy i topiramatu nie powinien być lekiem pierwszego wyboru, a przed jego zastosowaniem należy zwrócić szczególną uwagę na wszystkie środki ostrożności.
PTLO 2024 (Polska)	<u>Wskazania do farmakologicznego leczenia otyłości</u> – w połączeniu z dietą o odpowiednio zmniejszonej kaloryczności i ze zwiększonym wysiłkiem fizycznym – dotyczą osób, u których w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego nie uzyskano istotnej redukcji masy ciała i celów terapeutycznych, o ile spełniają poniższe kryteria: 1) dorośli z BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 2) dorośli z BMI $27\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ i ≥ 1 współistniejącą chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała, np. zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba sercowo-naczyniowa (ChSN) – przy czym w dokumentach rejestracyjnych leków istnieją różnice dotyczące poszczególnych wskazań. 3) młodzież w wieku ≥ 12 lat, z masą ciała $>60 \text{ kg}$ [...]. <u>Czas trwania farmakologicznego leczenia otyłości</u> Krótkotrwale (<6 mies.) stosowanie farmakoterapii w leczeniu otyłości nie przynosi długotrwałych korzyści zdrowotnych i nie jest rekomendowane. Takie leczenie powinno trwać optymalnie ≥ 12 miesięcy i należy je dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, w tym wyznaczonych celów leczenia i planowanego tempa redukcji masy ciała. Część pacjentów chorujących na otyłość wymaga stosowania przewlekłej terapii. Farmakoterapię należy stosować tak długo, jak tylko jest potrzebna, skuteczna i dobrze tolerowana [...]. Zbyt wczesne przerwanie leczenia może utrudnić utrzymanie uzyskanych efektów, zwłaszcza u pacjentów z długoletnim wywiadem chorobowym. [...] Podczas leczenia należy zadbać o właściwe monitorowanie nie tylko postępów związanych z redukcją masy ciała, ale również parametrów kardiometabolicznych i traktować je jako dodatkowy wskaźnik zarówno zasadności, jak i skuteczności leczenia oraz znaczący argument w określaniu czasu trwania terapii. U pacjentów chorujących na otyłość z rozpoznaną ChSN, w szczególności u chorych po przebytych ostrych epizodach SN, dodatkowym argumentem za przewlekłym stosowaniem leczenia farmakologicznego (semaglutynu) jest ochrona przed występowaniem zdarzeń SN. <u>Leki zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) (w kolejności od najstarszego)</u> 1. Orlistat – najstarszy i najdłużej dostępny na rynku, ale zarazem najmniej skuteczny. Co więcej, wywołuje on trudne do zaakceptowania skutki uboczne; aktualnie uznaje się za lek 3. wyboru w farmakologicznym leczeniu otyłości. Stosuje się go jednocześnie z umiarkowaniem niskokaloryczną dietą w leczeniu chorych z BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz u pacjentów z BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ i występującymi równocześnie czynnikami ryzyka SN lub chorobami związanymi z otyłością. 2. Naltrekson + bupropion (preparat złożony) - Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stosuje się w leczeniu otyłości jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej, w celu zmniejszenia masy ciała u osób dorosłych (≥ 18 lat) z wyjściowym BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub $27\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$, jeśli dodatkowo występuje ≥ 1 choroba związana z otyłością (np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia, wyrównane nadciśnienie tętnicze) 3. Liraglutyd - analog peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) 4. Semglutyd - analog peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) 5. Tirzepatyd – podwójny agonista receptorów: GIP (glukozozależny peptyd insulintropowy) i GLP-1; zarejestrowany w celu kontroli masy ciała, w tym utraty i utrzymania zmniejszonej masy ciała, u osób dorosłych z początkowym BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość) lub $27\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ (nadwaga) i ze współistniejącą ≥ 1 chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, ChSN, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), jako uzupełnienie diety o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej. Lek dopuszczony do stosowania w Polsce, niedopuszczony przez EMA – fentermina + topiramat • Wdrożenie leczenia farmakologicznego nie zwalnia z konieczności prowadzenia kompleksowej terapii niefarmakologicznej otyłości, o czym należy przypominać choremu podczas każdej wizyty. Należy również weryfikować przestrzeganie jej zasad. • Potwierdzeniem skuteczności farmakoterapii jest zmniejszenie wyjściowej masy ciała o $\geq 5\%$ w okresie 3-miesięcznego przyjmowania leku w dawce terapeutycznej. • W razie nieskuteczności farmakologicznego leczenia otyłości zaleca się zwrócenie większej uwagi na postępowanie niefarmakologiczne – ocenę stopnia realizacji zaleceń dotyczących modyfikacji diety i aktywności fizycznej oraz występowania przeszkód w ich realizacji – a w dalszej kolejności rozważenie zmiany leku na inny.

AHI, wskaźnik bezdechu i spłycenia oddechu; ASCVD, miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa; BP, ciśnienie krwi; HF, niewydolność serca; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HTN, nadciśnienie tętnicze; MACE, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; MASH, stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi; OA, choroba zwyrodnieniowa stawów; OMM, leki stosowane w leczeniu otyłości; OSA, obturacyjny bezdech senny; PDM, stan przedcukrzycowy; T2D, cukrzyca typu 2

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Brak farmakoterapii choroby otyłościowej (placebo) + postępowanie nefarmakologiczne (dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna)	tak	Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, postępowanie nefarmakologiczne, tj. utrzymanie deficytu kalorycznego wraz ze zwiększoną aktywnością fizyczną stanowią podstawową formę leczenia choroby otyłościowej. Aktualnie, porady dotyczące diety i aktywności fizycznej są opcjami terapeutycznymi podlegającymi finansowaniu ze środków publicznych w Polsce w leczeniu choroby otyłościowej i stanowią one tym samym standardową praktykę kliniczną. W przypadku nieskuteczności postępowania nefarmakologicznego w leczeniu choroby otyłościowej zalecane jest uzupełnienie tego postępowania o farmakoterapię. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej kolejności zalecają stosowanie analogów GLP-1 (semaglutyd, liraglutyd) lub analogów GLP-1/GIP (tirzepatyd), a w przypadku ich nieskuteczności u wybranych pacjentów możliwe jest zastosowanie także starszych leków takich jak: naltrekson bupropion, orlistat, fentermina-toporomat czy fentermina. Analiza statusu refundacyjnego wykazała, że żadna z wyżej wymienionych opcji farmakoterapeutycznych nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w leczeniu choroby otyłościowej. [...] Ponadto należy zaznaczyć, że choć niektóre analogi GLP-1 są finansowane w Polsce, to refundacja ta uwzględnia otyłość jedynie jako jeden z czynników ryzyka cukrzycy, a same preparaty są zarejestrowane do leczenia cukrzycy, a nie otyłości. Tym samym ich zastosowanie w leczeniu choroby otyłościowej miałyby charakter off-label. Co więcej, spośród dostępnych analogów GLP-1 wyłącznie semaglutyd posiada zarejestrowane wskazanie w chorobie otyłościowej, aczkolwiek jego dawkowanie w leczeniu otyłości różni się od dawkowania w cukrzycy, zarówno pod względem schematu dochodzenia do dawki docelowej, jak również pod względem wielkości dawki maksymalnej, co dodatkowo ogranicza możliwość praktycznego wykorzystania tej terapii w docelowej populacji pacjentów. W związku z powyższym ewentualne stosowanie przez pacjentów analogów GLP-1 w celu kontroli cukrzycy w populacji docelowej należy traktować jako leczenie chorób współistniejących z otyłością (analogicznie do innych leków p/cukrzycowych czy hipotensyjnych), a nie jako terapię ukierunkowaną na redukcję masy ciała. [...] Wytyczne, w tym zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości (PTLO), podkreślają, że leczenie chirurgiczne nie powinno być traktowane jako postępowanie alternatywne dla farmakoterapii, lecz raczej jako jej uzupełnienie. W praktyce farmakoterapia może być stosowana zarówno przed operacją, aby uzyskać wstępną redukcję masy ciała, jak i po operacji, w celu utrzymania uzyskanego efektu. Z tego powodu chirurgia bariatryczna została wykluczona z grona komparatorów dla tirzepatytu, ponieważ w praktyce klinicznej tirzepatyd nie będzie zastępował chirurgii bariatrycznej, ale ją uzupełniał (w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej).	Prawidłowy dobór komparatora, zgodny z wytycznymi klinicznymi, opinią eksperta oraz aktualną sytuacją refundacyjną

W otrzymanym stanowisku ekspert dr hab. n. med. Mariusz Wyleżół wskazał, że w populacji chorych zgodnej z kryteriami kwalifikacji do części A. „Standardem powinno być rozpoznanie choroby otyłościowej, ocena stopnia zaawansowania i powikłań, postępowanie żywieniowe, zwiększenie aktywności fizycznej, terapia behawioralna, wsparcie psychologiczne, leczenie powikłań oraz farmakoterapia u chorych spełniających kryteria. W Polsce farmakoterapia otyłości jest nier refundowana, co ogranicza dostęp chorym do skutecznego leczenia. U wybranych chorych należy rozważać kwalifikację do chirurgii metabolicznej/bariatrycznej zgodnie z kryteriami klinicznymi.” W populacji odpowiadającej części B. PL „Standardem powinna być pilna, interdyscyplinarna ocena chorego z BMI ≥ 40 kg/m² i powikłaniami: leczenie niewydolności sercowo-oddechowej, bezdechu sennego, leczenie ran i zakażeń, opieka psychiatryczna, rehabilitacja oraz ocena możliwości leczenia chirurgicznego. Farmakoterapia może pełnić rolę leczenia przyczynowego dla powikłań otyłości i pomostowego, zwłaszcza gdy masa ciała uniemożliwia diagnostykę, zabieg operacyjny lub bezpieczne leczenie powikłań.”

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	A. 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 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 naczyniowa 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 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, - zdrowie psychiczne: - udokumentowany ciężki epizod depresyjny pozostający w istotnym związku klinicznym z progresją otyłości i brakiem	- 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), - 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 populację wykluczaną 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.	brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	mobilności- potwierdzony w ocenie psychiatrycznej (pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarza psychiatry).		
Interwencja	Tirzepatyd (TZP) w uzupełnieniu do terapii standardowej (SOC, <i>standard of care</i>) 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, <i>once weekly</i>).		brak
Komparatory	Terapia standardowa (SOC, <i>standard of care</i>) rozumiana jako postępowanie nefarmakologiczne obejmujące dietę o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększoną aktywność fizyczną, z lub bez placebo (PLC).		brak
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 sypień 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.		
Typ badań	- 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).		brak
Inne kryteria	- Dowody naukowe opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim, - badania opublikowane w formie pełnego tekstu, - raporty z badań klinicznych, - dane opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych, wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.		brak

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

- cztery pierwotne badania z randomizacją – SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-OSA-1, SURMOUNT-OSA-2;
- badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – Wu 2025;
- 25 przeglądów systematycznych – Alkhezi 2023, Ansari 2024, Cerchi 2025, de Oliveira Almeida 2024, Dutta 2024, Dutta 2025, Ghusn 2024, Ismaiel 2025, Kamarullah 2025, Kamrul-Hasan 2025, Kassaga 2025, Liu 2024, Liu 2025, Lobkovich 2024, McGowan 2025, Oest Müllertz 2024, Pardeshi 2026, Patoulis 2024, Safwan 2025, Shridharani 2024, Tian 2025, Velji-Ibrahim 2025, Wang 2025, Xie 2025, Yin 2025.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanych interwencji i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 05.05.2026 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny z metaanalizą Franco 2025 (opublikowany 30 października 2025 r., tj. po dacie złożenia wniosku). Przegląd dotyczył stosowania tirzepatytu w terapii otyłości. Do przeglądu włączono 8 badań RCT, gdzie porównywano tirzepatyd z placebo oraz 1 badanie RCT, gdzie porównywano tirzepatyd z semaglutylem. W przypadku części porównań uwzględniono badania włączone do AK wnioskodawcy. Zasadniczym ograniczeniem wyników tego przeglądu jest fakt, że częściowo pochodzą one z badań uwzględniających populację nie w pełni tożsamą z populacją wnioskowaną. Główne wyniki z tego przeglądu zamieszczono w rozdziałach 4.2.1. i 4.2.2. niniejszej AWA.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SURMOUNT-1 (Jastreboff 2022) Źródło finansowania: Eli Lilly and Company	- wieloośrodkowe, - randomizowane badanie fazy III, - podwójnie zaślepione (uczestnik, badacz) - liczba ramion: 4 - typ hipotezy: superiority Schemat badania: Trzy okresy badania tj. 4 tygodniowy przesiewowy, randomizowany i obserwacyjny. Leczenie kontynuowano przez 72 tyg. (w tym 20 tyg. 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. Porównywane interwencje: <u>Grupa PLC:</u> (n=643 pacj.) Placebo odpowiadające dawkowaniu TZP, tj. podskórnie co tydzień ddana do interwencji dot. stylu życia <u>Grupa 5 mg:</u> (n=630 pacj.) TZP podskórnie w dawce 5 mg co tydzień dodany do interwencji dot. stylu życia <u>Grupa 10 mg</u> (n=636 pacj.): TZP podskórnie w dawce 10 mg co tydzień dodany do interwencji dot. stylu życia <u>Grupa 15 mg</u> (n=630 pacj.): TZP podskórnie w dawce 15 mg co tydzień dodany do interwencji dot. stylu życia Interwencja dot. stylu życia obejmowała m.in. dietę o obniżonej kaloryczności i zwiększenie aktywności fizycznej	Kryteria włączenia (wybrane): • Wiek ≥ 18 lat (lub osiągnięcie pełnoletności, zgodnie z lokalnymi przepisami) • 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). • Obecność co najmniej jednej nieudanej próby stosowania diety w celu utraty masy ciała w wywiadzie. • Osoby, które w opinii badacza są zdolne, dobrze zmotywowane i wyrażają chęć do: a. nauczenia 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. Kryteria wykluczenia (wybrane): • T1DM, T2DM, kwasica ketonowa lub stan hiperosmotyczny/ śpiączka w wywiadzie • 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) • 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 wewnętrzżołądkowy lub pomostowanie dwunastniczo-czce). • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥ 160 mmHg i/lub DBP ≥ 100 mmHg)	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 $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$, $\geq 25\%$ 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 wstąpienia 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

		- Jakiegokolwiek 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. - Zastoinowa niewydolność serca klasy IV (wg klasyfikacji NYHA)	
SURMOUNT-3 (Wadden 2023) Źródło finansowania: Eli Lilly and Company	- wieloośrodkowe, - randomizowane badanie fazy III, - podwójnie zaślepione - liczba ramion: 2 - typ hipotezy: superiority Porównywane interwencje: <u>Grupa PLC:</u> (n=292 pacj.) Placebo odpowiadające dawkowaniu TZP, tj. podskórnie co tydzień dodana do interwencji dot. stylu życia <u>Grupa TZP MTD:</u> (n=287 pacj.) TZP podskórną w maksymalnej tolerowanej dawce (10 lub 15 mg) co tydzień dodany do interwencji dot. stylu życia Interwencja dot. stylu życia obejmowała dietę o obniżonej kaloryczności i zwiększenie aktywności fizycznej Schemat leczenia: 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 $\geq 5,0\%$ utraty masy ciała, 72-tyg. okres leczenia, w tym 20-tyg. okres zwiększania dawki oraz 4-tyg. okres obserwacji bezpieczeństwa	Kryteria włączenia (wybrane): - Wiek ≥ 18 lat (lub osiągnięcie pełnoletności, zgodnie z lokalnymi przepisami) - BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² i wcześniej zdiagnozowana ≥ 1 choroba współistniejąca związana z masą ciała: - nadciśnienie tętnicze: leczone lub SBP ≥ 130 mmHg lub DBP ≥ 80 mmHg; - 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 - obturacyjny bezdech senny - choroba sercowo-naczyniowa (np. choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca klasy I-III wg NYHA). - Obecność co najmniej jednej nieudanej próby stosowania diety w celu utraty masy ciała w wywiadzie - 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. Kryteria wykluczenia (wybrane): - T1DM, T2DM, kwasica ketonowa lub stan hiperosmotyczny / śpiączka w wywiadzie - 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). - 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 wewnątrzżołądkowy lub pomostowanie dwunastniczo-czce). - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥ 160 mmHg i/lub DBP ≥ 100 mmHg) - 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. - Zastoinowa niewydolność serca klasy IV (wg klasyfikacji NYHA)	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.

SURMOUNT-OSA-1/-2 (Malhorta 2024) Źródło finansowania: Eli Lilly and Company	Dwa badania: 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. - wieloośrodkowe, - randomizowane badania fazy III, - podwójnie zaślepienie - liczba ramion: 2 - typ hipotezy: superiority Porównywane interwencje: <u>Grupa PLC:</u> (subpopulacja PAP(-) n=120 pacj.; supopulacja PAP(+) n= 115 pacj.) Placebo odpowiadające dawkowaniu TZP, tj. podskórnie co tydzień dodana do interwencji dot. stylu życia <u>Grupa TZP MTD:</u> (subpopulacja PAP(-) n=114 pacj.; supopulacja PAP(+) n= 120 pacj.) TZP podskórnie w maksymalnej tolerowanej dawce (10 lub 15 mg) co tydzień dodany do interwencji dot. stylu życia Interwencja dot. stylu życia obejmowała dietę o obniżonej kaloryczności i zwiększenie aktywności fizycznej Schemat leczenia: 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.	Kryteria włączenia (wybrane): • 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 zgodnej 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: 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. • BMI ≥ 30 kg/m² • Obecność co najmniej jednej nieudanej próby stosowania diety w celu utraty masy ciała w wywiadzie. 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 (wybrane): • T1DM, T2DM, kwasica ketonowa lub stan hiperosmotyczny / śpiączka w wywiadzie • HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 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. • 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. • 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-czeczce). Badanie PAP(-):	I rzędowe PK: • Zmiana AHI od wartości wyjściowej do 52. tyg. II-rzędowe PK: • Procentowa zmiana AHI od wartości wyjściowej do 52. tyg. • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję AHI <5 lub AHI 5-14 z ESS ≤ 10 • Redukcja zdarzeń AHI o $\geq 50\%$ • Procentowa zmiana masy ciała od wartości wyjściowej do 52. tyg. • Zmiana obciążenia niedotlenieniem 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 kardiometaabolicznych (ciśnienie, hsCRP) • Jakość życia (ocena w skali SF-36v2, EQ-5D-5L) • Bezpieczeństwo
---	---	---	---

		• Brak dodatkowych kryteriów Badanie PAP(+): • 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. • Nie chcą przerwać terapii PAP na 7 dni przed testem PSG w trakcie trwania badania.	
--	--	--	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4. Oraz A.2.1. AKL wnioskodawcy.

Badanie RWD włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – Wu 2025 to 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/m²). W badaniu obserwację wyników prowadzono od pierwszego dnia po dacie rozpoczęcia obserwacji (data rozpoczęcia leczenia TZP w grupie TZP oraz data rozpoczęcia interwencji stylu życia w grupie kontrolnej) do momentu wystąpienia zdarzenia, ostatniej wizyty klinicznej, zgonu lub upływu 1 roku. Badanie to zostało szczegółowo opisane w rozdziale A.2.2.

Opis opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena jakości badań randomizowanych

Ocenę błędu systematycznego badań SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-OSA-1, SURMOUNT-OSA-2 oceniono za pomocą narzędzia Risk of Bias 2 (RoB2). W ocenie ryzyka błędu systematycznego uznano je za obarczone niskim ryzykiem błędu. W ocenie każdego z badań wskazano na utratę pacjentów z badania powyżej 5%.

Badanie RWD

Ocenę wiarygodności badania efektywności praktycznej oceniono za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Badanie Wu 2025 oceniono na 8 punktów (na maks. 9). Punkt odjęto za czas obserwacji, który nie był odpowiednio długi.

Ocena jakości opracowań wtórnych

Opracowania wtórne oceniano za pomocą skali AMSTAR 2. Opracowania Cercgi 2025, Dutta 2024, Liu 2025, McGowan 2025⁶ oraz Xie 2025 oceniono jako niskiej jakości. Pozostałe opracowania wtórne oceniono na krytycznie niskiej jakości.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. A.2.3.3.

Ograniczenia badań wskazane przez wnioskodawcę

- 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 AKL wnioskodawcy). 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.
- 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 umożliwiała 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.

Dodatkowe ograniczenia:

- Autorzy badania SURMOUNT-1 wskazują, że uczestnicy, którzy wzięli w nim udział, mogą stanowić podgrupę wykazującą większe zaangażowanie w działania związane z kontrolą wagi niż ogólna populacja osób otyłych. Ponadto zmierzone na początku badania czynniki ryzyka sercowo-metabolicznego w badanej populacji, takie jak ciśnienie krwi i stężenie lipidów, były stosunkowo prawidłowe, co mogło osłabić możliwość wykazania poprawy, choć zaobserwowano znaczące zmiany tych parametrów.

- W badaniu SURMOUNT-3 autorzy badania wskazują na ograniczenie, jakim jest nie włączanie do otrzymywania leku pacjentów, którzy nie osiągnęli $\geq 5\%$ utraty masy ciała w wyniku zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia w fazie wstępnej badania (tj. 17,5% pacjentów). W kontekście, w jakim reakcja na interwencję dotyczącą stylu życia może przewidywać reakcję na lek, wykluczenie tych uczestników mogło skutkować wyższą średnią utratą masy ciała przy stosowaniu MTD tirzepatytu niż ta, którą zaobserwowano by, gdyby uwzględniono osoby, u których interwencja dotycząca stylu życia nie przyniosła efektów. Brak sukcesu w interwencjach dotyczących stylu życia jest częstym warunkiem wstępnym rozpoczęcia farmakoterapii lub operacji bariatrycznej.

- W dokumencie EMA 2016 wskazano, że w badaniach nad otyłością w ramach drugorzędowego punktu końcowych w miarę możliwości powinno się uwzględnić analizy składu ciała wykonane przy użyciu uznanych i sprawdzonych metod (tj. DEXA, rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej) w celu wykazania, że utrata masy ciała wiąże się z odpowiednią utratą tkanki tłuszczowej (w odróżnieniu od tkanki mięśniowej lub wody w organizmie). Pomiary DXA (DEXA) wykonywano tylko w jednym badaniu SURMOUNT-1 u części pacjentów (dostępne pomiary początkowe i w 72 tyg. dla 160 uczestników).

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia badań wskazane przez wnioskodawcę

- 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 tirzepatytu 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 tirzepatytu 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 anestezjologiczno-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.

Komentarz Agencji: Należy zwrócić uwagę, iż w badaniach nie jest znany odsetek pacjentów w wieku 18 – 26 lat (ani rozkład przedziałów BMI w tej grupie), a średnia wieku uczestników w badaniach SURMOUNT-1 i SURMOUNT-3 wynosiła ok 45 lat, w badaniu SURMOUNT-OSA 47-53 lat i ok 54 lat w badaniu Wu 2025, co jest znaczącym odstępstwem w odniesieniu do części A. uzgodnionego programu lekowego, gdzie uwzględniani są chorzy w wieku 18 – 26 r.ż. z BMI ≥ 35 kg/m². Według oszacowań wnioskodawcy w analizie wpływu na budżet (AWB) liczba chorych kwalifikowanych w ramach części A. programu to jest ok. [] pacjentów, u których terapia miałaby być stosowana w przypadku objęcia leku refundacją.

Należy również mieć na uwadze, że liczba uczestników z BMI ≥ 40 kg/m² (który to jest jednym z kryteriów włączenia wg. części B. proponowanego programu lekowego) stanowiła w badaniach SURMOUNT-1 i SURMOUNT-OSA – ok 1/3 pacjentów, oraz w badaniu SURMOUNT-3 – ok 20% pacjentów. Biorąc pod uwagę dodatkowe kryteria tej części programu lekowego, odsetek pacjentów z badań odpowiadający tym kryteriom będzie prawdopodobnie niższy niż ww. Zestawienie podstawowych informacji o charakterystykach populacji z badań przedstawiono w tabeli poniżej.

- 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.
- W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności prezentowanych danych w poszczególnych dokumentach źródłowych. Każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych lub stosowano podejście konserwatywne w przypadku braku możliwości ustalenia prawidłowej wartości. Ponadto dla części wyników nie było możliwe określenie metodyki analizy danych (brak informacji o rodzaju zastosowanego estymandu).
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników (np. liczby zdarzeń z % i N) podanych przez autorów badań na wartości imputowane do oszacowania względnych wartości parametrów. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych. Ponadto w przypadku niektórych punktów końcowych, np. 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.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie skróconych charakterystyk pacjentów z badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy. Szczegółowa dane nt. populacji uczestników badania w podziale na grupy znajduje się w rozdz. A.1.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 8. Zestawienie charakterystyk uczestników badań włączonych do AKL wnioskodawcy

Badanie	SURMOUNT-1	SURMOUNT-3*	SURMOUNT-OSA-1, PAP(-)	SURMOUNT-OSA-2, PAP(+)	SURMOUNT-1 PDM
Liczba pacjentów [N] (wszyscy uczestnicy)	2539	579	234	235	1032
Wiek [lata], (SD)	44,9 (12,5)	45,6 (12,2)	47,9±11,5	51,7±11,0	48,2±11,8
Obwód talii [cm]	114,1±15,16	109,4 (15,0)	121,2±15,7	120,9±13,5	116,5±15,58
PDM, n (%)	1032 (40,6)	-	78 (65,0)	133 (56,6)	-
Waga ciała [kg], (SD)	104,78 (22,12)	101,9 (21,4)	114,7±23,7	115,5±22,0	107,3±23,36
BMI [kg/m ²]	38,0±6,81	35,9 (6,3)	39,1±7,0	38,7±6,0	38,8±7,10
Kategoria BMI, n (%)					
<27	-	17 (2,9)	-	-	-
≥ 27 to <30	-	70 (12,1)	-	-	-
<30	140 (5,5)	-	-	-	-
≥ 30 to <35	876 (34,5)	207 (35,8)	-	-	-
<35	-	-	77 (32,9)	66 (28,3)	-
≥ 35 to <40	720 (28,4)	174 (30,1)	74 (31,6)	88 (37,8)	-

≥40	803 (31,6)	111 (19,2)	83 (35,5)	79 (33,9)	-
Powikłania związane ze zwiększoną masą ciała: n (%)					
Nadciśnienie	819 (32,3)	199 (34,4)	177 (75,6)	182 (77,4)	-
Dyslipdemia	757 (29,8)	152 (26,3)	98 (81,7)	197 (83,8)	-
ASCVD	78 (3,1)	11 (1,9)	-	-	-
OSA	197 (7,8)	59 (10,2)	-	-	-
Liczba powikłań, n (%)					
Brak	944 (37,2)	196 (33,9)	0	0	-
≥1	-	-	234 (100)	235 (100)	-
1-2	1153 (45,4)	183 (31,6) + 102 (17,6)	-	-	-
3-4	379 (14,9)	58 (10,0) + 28 (4,8)	-	-	-
≥5	63 (2,5)	12 (2,1)	-	-	-

*na początku fazy zaślepionej badania

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu SURMOUNT-1 analiza statystyczna obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT), jednak 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).

Jeśli były dostępne wyniki zarówno analizy TRE i EE, w wynikach poniżej przedstawiano wyniki analiz TRE. Wyniki dla analiz w subpopulacjach ograniczono do przedstawienia wyników podgrup zbliżonych do populacji docelowej (pod względem m.in. wieku, początkowego BMI, występowania OSA, PDM). Dla drugorzędowych punktów końcowych, jeśli były dostępne przedstawiano wyniki dla wszystkich dawek TZP łącznie. Szczegółowe wyniki dla analiz EE, analiz w pozostałych subpopulacjach oraz dawek różnych TZP oddzielnie przedstawiono szczegółowo w AKL wnioskodawcy. Wyniki punktów końcowych dot. zmiany wskaźnika BMI, przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

Wyniki istotne statystycznie (IS) przedstawiono pogrubioną czcionką. Zielonym kolorem oznaczono IS wyniki na korzyść TZP, kolorem czerwonym oznaczono wyniki IS na niekorzyść TZP. Kolorem niebieskim wyróżniono komórki przedstawiające wyniki subpopulacji zbliżonej do wnioskowanej.

4.2.1.1. Parametry antropometryczne

Populacja ogólna – program standardowej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-1)

Zmiana względem wartości początkowych

Stosowanie TZP w porównaniu do PLC dodanych do standardowej modyfikacji stylu życia w populacji ogólnej badania SURMOUNT-1 wiązało się z IS większą redukcją masy ciała oraz obwodu talii w 72 tyg. leczenia względem pomiarów początkowych ($p < 0,001$). Efekt ten wykazano dla wszystkich badanych dawek TZP zarówno w analizie TRE, jak i EE **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Ponadto, po 72 tyg. leczenia wykazano przewagę TZP nad PLC w odniesieniu do podgrup zbliżonych do populacji odpowiadającej populacji docelowej tj.:

- ze stanem przedcukrzycowym (PDM),
- z BMI ≥35 do <40 kg/m² lub BMI ≥40 kg/m²,

- z OSA,
- z 1 lub ≥ 2 powikłaniami związanymi z chorobą otyłościową.

W badaniu wykazano również pozytywny wpływ terapii TZP na zmianę składu masy ciała, szczegółowe wyniki zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** AKL wnioskodawcy).

Tabela 9. Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1

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

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

Tabela 10. Zmiana poszczególnych parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1 – analiza w podgrupach (kolorem niebieskim wyróżniono podgrupy zbliżone do populacji docelowej)

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 (%)	PDB	Tak	72	5	225	bd	210	bd	-11,1 [-13,1; -9,0]	0,503 ^c
				10	233	bd			-15,8 [-18,0; -13,7]	
				15	232	bd			-17,6 [-19,6; -15,5]	
		Nie	72	5	341	bd	294	bd	-12,5 [-14,3; -10,7]	
				10	336	bd			-16,7 [-18,6; -14,9]	
				15	339	bd			-17,9 [-19,7; -16,1]	
	Kategoria BMI (kg/m ²)	<30	72	5	37	bd	19	bd	-11,2 [-16,4; -6,0]	0,016 ^c
				10	36	bd			-12,4 [-17,7; -7,1]	
				15	36	bd			-11,5 [-17,0; -6,0]	
		≥30 do <35	72	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 do <40	72	5	162	bd	134	bd	-12,2 [-14,7; -9,6]	
				10	165	bd			-16,7 [-19,4; -14,1]	
				15	160	bd			-19,6 [-22,2; -17,0]	
		≥40	72	5	148	bd	167	bd	-11,8 [-14,3; -9,2]	
				10	182	bd			-17,6 [-19,9; -15,2]	
				15	189	bd			-19,0 [-21,4; -16,6]	
Estymand EE										
Zmiana masy ciała (%)	OSA	72	5	41	bd	59	bd	-11,2 [bd] ^d	<0,001	
			10	51	bd			-18,2 [bd] ^d	<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 ^a
				15	46	bd			-20,7 [bd] ^d	<0,001
	Powikłania związane z chorobą otyłościową*	0	72	5	bd	bd	bd	bd	-13,5 [bd] ^f	0,373 ^c
				10		bd			-20,4 [bd] ^f	
				15		bd			-20,2 [bd] ^f	
				5		bd			bd	
		10	bd	-18,4 [bd] ^f						
		15	bd	-18,9 [bd] ^f						
		1	72	5	bd	bd	bd	bd	-13,5 [bd] ^f	
				10		bd			-18,4 [bd] ^f	
				15		bd			-18,9 [bd] ^f	
				5		bd			bd	
		10	bd	-17,8 [bd] ^f						
		15	bd	-20,7 [bd] ^f						
≥2	72	5	bd	bd	bd	bd	-13,6 [bd] ^f			
		10		bd			-17,8 [bd] ^f			
		15		bd			-20,7 [bd] ^f			
Zmiana obwodu talii (cm)	OSA		72	5	41	-10,6 [bd] ^f	59	-3,5 [bd] ^f	bd	bd
				10	51	-18,2 [bd] ^f			bd	bd
				15	46	-18,9 [bd] ^f			bd	bd

OSA – obturacyjny bezdech senny (*obstructive sleep apnea*); PDB – stan przedcukrzycowy (*prediabetes*);

* Część powikłań wymienionych w badaniu nie pokrywa się z kryteriami włączenia do PL. W badaniu brane są pod uwagę: nadciśnienie, dyslipidemia, ASCVD, PCOS, OSA, choroba zwyrodnieniowa stawów, stany lękowe/depresja, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, astma lub POChP, dna moczanowa

a) Raportowane przez autorów badania;

b) Obliczenia własne

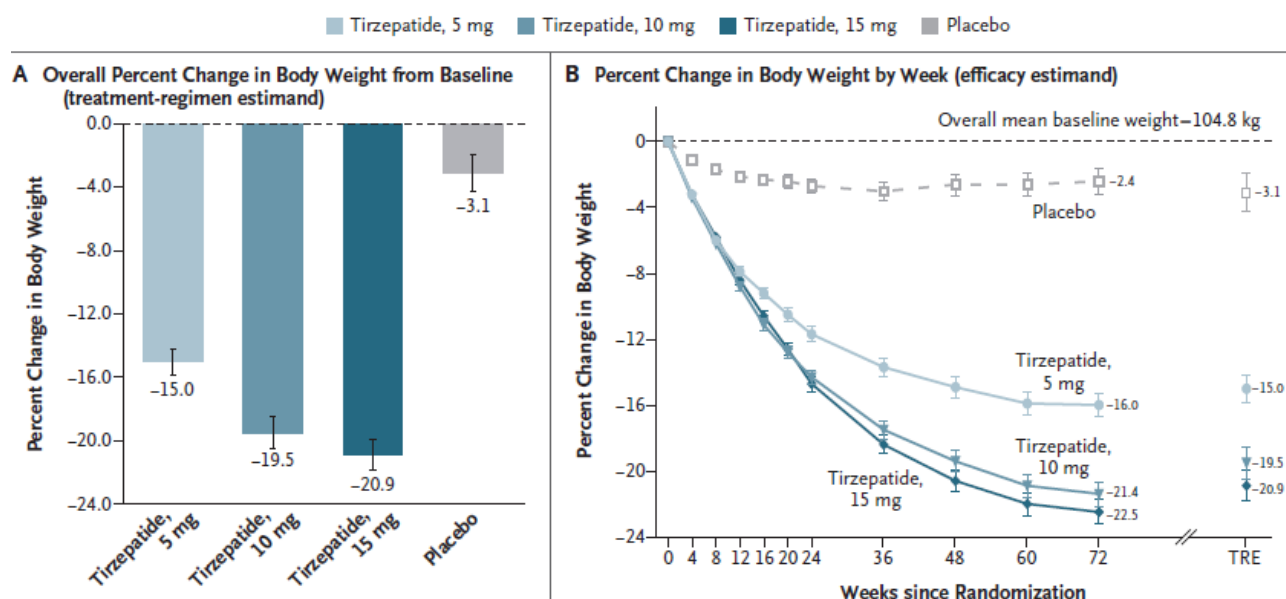
c) p dla interakcji

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



Rysunek 1. Procentowa zmiana masy ciała od wartości wyjściowej do 72. Tygodnia. Po lewej obliczona na podstawie analizy modelu kowariancji dla wskaźnika skuteczności schematu leczenia (TRE). W prawej przedstawiono procentową zmianę masy ciała w zależności od liczby tygodni od randomizacji, obliczoną na podstawie analizy modelu mieszanego dla pomiarów powtarzanych (MMRM) dla wskaźnika skuteczności (EE). Słupki „I” wskazują 95-procentowe przedziały ufności.

Odsetek pacjentów osiągających wartości docelowe utraty masy ciała

Wyniki badania SURMOUNT-1 wskazują, iż stosowanie TZP (w każdej ocenianej dawce) w porównaniu z PLC wiązało się z IS 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).

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 do <40 kg/m², BMI ≥ 40),
- utraty masy ciała o $\geq 10\%$ i $\geq 20\%$ (w populacji z OSA).

Wyniki dla pozostałych parametrów (zmiana kategorii BMI i obwodu talii znajdują się w rozdz. 5.1.1.2. AKL wnioskodawcy)

Tabela 11. Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych w 72 tyg. w badaniu SURMOUNT-1

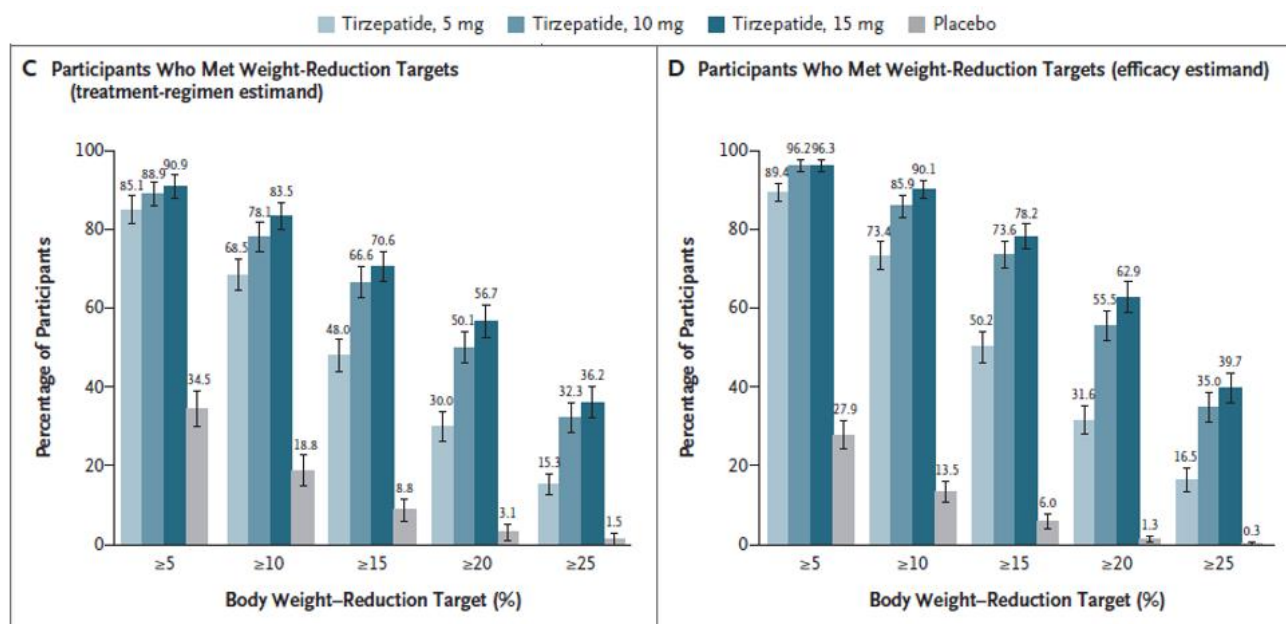
Punkt końcowy	Docelowa wartość parametru	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	n/N (%) ^c	% [95% CI] ^{ab}	n/N (%)	% [95% CI] ^a	OR [95% CI] ^c	p ^a
Estymand TRE								
Utrata masy ciała (%)	≥5%	5	536/630 (85)	85,1 [81,6; 88,6]	222/643 (35)	34,5 [29,8; 39,2]	2,46 [2,04; 2,98]	<0,001
		10	565/636 (89)	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

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



Rysunek 2. Odsetek uczestników, u których odnotowano spadek masy ciała o co najmniej 5%, 10%, 15%, 20% i 25% w porównaniu z wartością wyjściową do 72. Tygodnia (po lewej przedstawiono wyniki analizy TRE, po prawej EE). Słupki „I” wskazują 95-procentowe przedziały ufności.

Tabela 12. Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych w 72 tyg. w badaniu SURMOUNT-1 – analiza w podgrupach (kolorem niebieskim wyróżniono podgrupy zbliżone do populacji docelowej)

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/m²)	<30	5/10/15	bd (92-100)	bd (30)	bd	<0,001
			≥30 do <35	5/10/15	bd (90-98)	bd (28)	bd	<0,001
			≥35 do <40	5/10/15	bd (90-98)	bd (25)	bd	<0,001
			≥40	5/10/15	bd (87-97)	bd (30)	bd	<0,001
		OSA	5/10/15	bd/138 (83-98)	15/59 (25)	bd	<0,001	
	≥10%	OSA	5/10/15	bd/138 (46-93)	9/59 (15)	bd	<0,001	
	≥20%	OSA	5	bd/138 (27-62)	0/59 (0)	bd	0,006	
			10				<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	

a) Raportowane przez autorów badania

Populacja ze stanem przedcukrzycowym (SURMOUNT-1)

Stosowanie TZP w porównaniu z PLC w populacji ze stanem PDM (badanie SURMOUNT-1) wiązało się z IS większą redukcją masy ciała oraz obwodu talii po 176 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych ($p < 0,001$). Efekt ten uległ częściowemu osłabieniu w trakcie 17-tygodniowego okresu obserwacji bez leczenia, jednak nadal pozostawał istotnie wyższy w porównaniu z PLC. Korzystne działanie wykazano dla każdej analizowanej dawki TZP zarówno w analizie TRE, jak i EE (Tabela 30, Rysunek 10 AKL wnioskodawcy).

Tabela 13. Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w populacji z PDB z badania SURMOUNT-1

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
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

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*)

Tabela 14. Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych w 176 tyg. w podgrupie PDB z badania SURMOUNT-1

Punkt końcowy	Docelowa wartość parametru	TZP		PLC	TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	n/N (%) ^a	n/N (%)	OR [95% CI] ^b	p
Estymand TRE						
Utrata masy ciała (%)	≥5% ^c	5	192/247 (78)	80/270 (29)	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)	41/270 (15)	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)	22/270 (8)	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)	11/270 (4)	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)	5/270 (2)	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

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

Populacja ogólna – program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-3)

W populacji ogólnej badania SURMOUNT-3, w której stosowano program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia zastosowanie TZP w maksymalnie tolerowanej dawce (MTD) w porównaniu PLC wiązało się z IS większą redukcją masy ciała, obwodu talii oraz BMI w 72. tygodniu leczenia ($p < 0,001$). Efekt zmiany masy ciała i obwodu talii odnotowano zarówno dla oszacowania TRE, jak i EE (zmiana BMI oceniana wyłącznie w estymandzie EE).

Tabela 15. Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej (przed okresem randomizacji) w 72. tyg. w badaniu SURMOUNT-3 (zintensyfikowany program modyfikacji stylu życia)

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

Wyniki badania SURMOUNT-3 ze zintensyfikowaną modyfikacją stylu życia wskazują, iż stosowanie TZP MTD w porównaniu z PLC wiązało się z IS 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 dla odsetka pacjentów, z utrzymaniem do 72 tyg. leczenia $\geq 80\%$ wstępnie utraconej masy ciała ($p < 0,001$ zarówno dla oszacowań TRE jak i EE). Wyniki dla EE przedstawiono w tab. 17 AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Odsetek pacjentów uzyskujących docelową wartość parametrów antropometrycznych w badaniu SURMOUNT-3 (zintensyfikowany program modyfikacji stylu życia)

[Intensyfikowany program leczenia: styl życia]									
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

a) Raportowane przez autorów badania

b) Obliczenia własne wnioskodawcy

Populacja z obturacyjnym bezdechem sennym (SURMOUNT-OSA)

W populacji ogólnej badania SURMOUNT-OSA w grupie TZP MTD w porównaniu z grupą PLC dodanych do standardowego programu modyfikacji stylu życia odnotowano IS większą redukcją masy ciała w 52 tyg. leczenia, niezależnie od stosowania przez pacjentów wentylacji mechanicznej dodatnim ciśnieniem (PAP) w oszacowaniu TRE (dane dla estymandu EE nie pozwalały na przeprowadzenie oszacowań statystycznych).

Tabela 17. Procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w 52. tygodniu w badaniu SURMOUNT-OSA

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

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

4.2.1.2. Ryzyko wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową

Populacja ogólna – program standardowej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-1)

W populacji ogólnej badania SURMOUNT-1 z zastosowaniem programu standardowej modyfikacji stylu życia po 24-tyg. leczenia w grupie TZP w porównaniu do grupy PLC 10-letnie przewidywane ryzyko rozwoju powikłań miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD), a także ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 było IS mniejsze ($p<0,001$). Wyniki wskazywały na utrzymywanie efektu się do 72. tygodnia leczenia.

Analiza w podgrupach była spójna z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej (AKL wnioskodawcy Tabela 12). Przewagę TZP nad PLC potwierdzono we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów, w tym zbliżonej do populacji docelowej tj. obecność PDB, z BMI $\geq$ 35 do <40 kg/m² oraz BMI $\geq$ 40 kg/m².

Tabela 18. Zmiana średniego 10-letniego przewidywanego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową w badaniu SURMOUNT-1

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 EE ^b								
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

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

Tabela 19. Odsetek pacjentów ze zmianą kategorii ryzyka ASCVD względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1

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

Populacja ze stanem przedcukrzycowym SURMOUNT-1

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, a także ryzyko rozwoju T2DM (p<0,001).

Tabela 20. Zmiana średniego 10-letniego przewidywanego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chorobą otyłościową w badaniu SURMOUNT-1 w populacji z PDM

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	N	LSM [95%CI]	N	LSM [95%CI]	LSMD [95%CI] ^e	p ^a
Estymand EE ^b								
10-letnie ryzyko wystąpienia ASCVD (%)	176 ^c	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 wnioskodawcy

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

Tabela 21. Odsetek pacjentów ze zmianą kategorii ryzyka ASCVD względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-1 w populacji z PDM

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 [0,25; 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

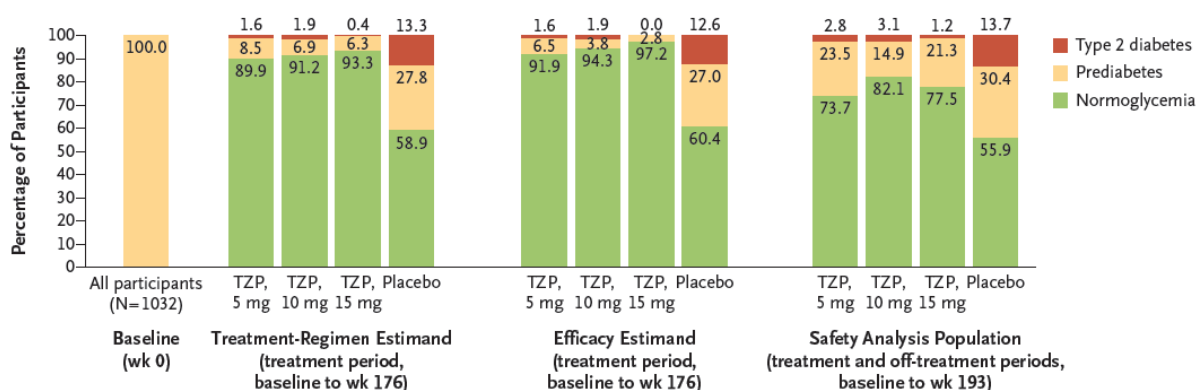
c) na podstawie opisu metodyki analizy wyników w publikacji źródłowej przyjęto, iż zastosowano estymand EE

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.

Wyniki wskazują, że terapia TZP wiązała się z wyższym odsetkiem pacjentów powracających do stanu normoglikemii w porównaniu do PLC. W 176 tyg. normoglikemię zaobserwowano u powyżej 90% pacjentów otrzymujących TZP oraz około 60% pacjentów otrzymujących PLC. Uzyskane efekty utrzymywały się u większości pacjentów (74 – 82% pacj. zależnie od dawki TZP) do 193. tyg. tj. w czasie obejmującym 17-tygodniowy okres bez leczenia.



Rysunek 3. Zmiana stanu glikemicznego względem wartości wyjściowych w 176 tyg. i 193 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1

Tabela 22. Odsetek pacjentów z nowo rozpoznanym T2DM w podgrupie PDB z badania SURMOUNT-1

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

Punkt końcowy	OI (tyg.)	TZP		PLC	TZP vs PLC	
		Dawka (mg)	n/N (%) ^a	n/N (%)	HR [95% CI] ^a	p
	193 ^b	5/10/15	18/762 (2)	37/270 (14)	0,12 [0,1; 0,2]	<0,001

a) raportowane przez autorów

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

4.2.1.3. Parametry kardiometaboliczne

Populacja ogólna – program standardowej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-1)

W badaniu SURMOUNT-1 w grupach stosujących TZP w porównaniu z PLC odnotowano IS poprawę parametrów kardiometabolicznych, dla analizowanych dla każdej dawce 5, 10 i 15 mg osobno – glikemia na czczo, poziom HbA1c; oraz w analizowanych dawkach skumulowanych – ciśnienie tętnicze krwi skurczowe i rozkurczowe, oraz wszystkie składowe profilu lipidowego (pojedyncze parametry zmiany cholesterolu całkowitego oraz LDL dla dawki 5 mg nie były IS, szczegółowe wyniki w Tabeli 10 AKL wnioskodawcy). Zastosowane w badaniu dwa podejścia statystyczne prezentowały na ogół spójne wnioski (szczegółowe wyniki w Tabeli 10 w AKL wnioskodawcy).

Analiza w podgrupach dostępna była dla zmiany poziomu ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. W podgrupie pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m² wykazano przewagę TZP nad PLC w odniesieniu do poprawy obu tych parametrów. Redukcję poziomu ciśnienia tętniczego krwi obserwowano niezależnie od rozpoznania nadciśnienia i stosowania leków hipotensyjnych, przy czym istotnie większą redukcję obserwowano w podgrupie bez nadciśnienia (vs podgrupa z nadciśnieniem) oraz w podgrupie nie leczonej hipotensyjnie (w porównaniu do podgrupy leczonej hipotensyjnie) – Rysunek 7 i 8 AKL wnioskodawcy.

Tabela 23. Zmiana poziomu parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowych w badaniu SURMOUNT-1

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								
Zmiana SBP (mmHg)	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
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
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
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
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
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
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
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
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

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 FFA (mmol/l)	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

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 – triglicerydy

a) Raportowane przez autorów badania;

b) Oszacowania własne

Populacja ze stanem przedcukrzycowym (SURMOUNT-1)

W podgrupie pacjentów z PDB w standardowym programie modyfikacji życia z badania SURMOUNT-1 w grupach stosujących TZP (dawki skumulowane) w porównaniu z PLC odnotowano IS poprawę parametrów kardiometabolicznych, takich jak: ciśnienie tętnicze krwi skurczowe i rozkurczowe, glikemia na czczo, poziom HbA1c oraz wszystkich analizowanych składowych profilu lipidowego.

Tabela 24. Procentowa zmiana poziomu parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowych w 176 tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1

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*)

Populacja ogólna – program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-3)

W badaniu SURMOUNT-3 z wprowadzeniem zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia zastosowanie TZP MTD względem PLC wiązało się z istotną statystycznie poprawą w zakresie parametrów kardiometabolicznych: ciśnienie tętnicze krwi, kontrola glikemii oraz profilu lipidowego (wyniki dostępne były tylko dla estymandu EE tj. uwzględniającego wyłącznie pacjentów stosujących się do schematu terapii).

Tabela 25. Zmiana poszczególnych parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowej (przed okresem randomizacji) w badaniu SURMOUNT-3 (zintensyfikowany program modyfikacji stylu życia)

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 ^b	-8,8 (0,8)	292 ^b	2,4 (0,9)	-11,2 [-13,5; -8,8]	<0,001
Zmiana HbA1c (%)	72	10/15	287 ^b	-0,5 (0,0)	292 ^b	0,0 (0,0)	-0,5 [-0,5; -0,4]	<0,001
Zmiana insuliny na czczo (%)	72	10/15	287 ^b	-39,1 (2,5)	292 ^b	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.

Populacja z obturacyjnym bezdechem sennym (SURMOUNT-OSA)

W badaniu SURMOUNT-OSA terapia TZP MTD w porównaniu z PLC w 48 tyg. leczenia w populacji PAP(-) obserwowano IS redukcję parametrów SBP i DBP uzyskaną względem wartości wyjściowych. W populacji PAP(+) IS poprawa odnotowano dla SBP, różnica dla DBP nie wskazywała na korzyść TZP jednak nie było ona IS. Dodatkowo, TZP MTD istotnie obniżał wartość białka C-reaktywnego o wysokiej czułości.

Tabela 26. Zmiana wartości parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowej w 48. tygodniu w badaniu SURMOUNT-OSA

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

4.2.1.4. Ocena jakości życia

Populacja ogólna – program standardowej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-1)

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 związana jest z istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą jakości życia względem PLC we wszystkich domenach SF-36, wszystkich wynikach IWQOL-Lite-CT oraz w wizualnej skali analogowej (VAS) i kwestionariuszu EQ-5D-5L.

Tabela 27. Ocena jakości życia w 72. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1 – populacja ogólna

Domena		TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka [mg]	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
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)			2,56 [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
		15	630	1,15 (0,26)			0,86 [0,11; 1,60]	<0,05
	Ograniczenia emocjonalne w pełnieniu ról	5	630	1,71 (0,30)	643	0,32 (0,32)	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
IWQOL-Lite-CT^b	Wynik fizyczny	5	630	16,8 (0,7)	643	9,7 (0,7)	7,2 [5,2; 9,2]	<0,001

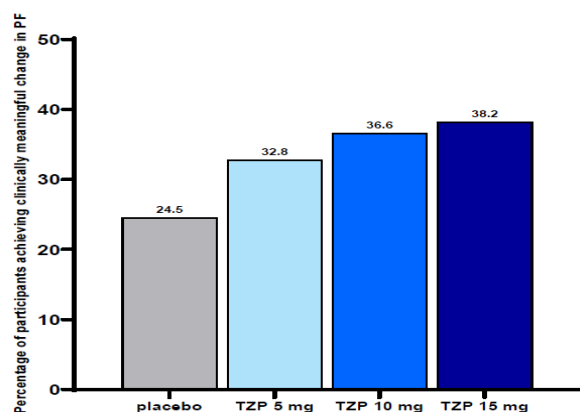
Domena		TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka [mg]	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
		10	636	19,5 (0,7)			9,9 [7,9; 11,9]	<0,001
		15	630	20,8 (0,7)			11,1 [9,1; 13,1]	<0,001
	Wynik funkcjonowania fizycznego	5	630	17,8 (0,7)	643	10,1 (0,8)	7,7 [5,6; 9,8]	<0,001
		10	636	20,7 (0,7)			10,7 [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)

Odsetek pacjentów, u których obserwowano 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 4. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali klinicznie znaczącą poprawę w zakresie domeny zdrowia fizycznego (zmiana o $\geq 5,76$ względem baseline).

Wyniki analizy w podgrupach przedstawiono w Aneksie AKL wnioskodawcy (Rozdz. A.3.4). Wyniki analiz przedstawiono w zależności od stopnia redukcji masy ciała, w podziale na podgrupy: $>0 - <5\%$, $\geq 5 - <10\%$, $\geq 10 - <20\%$ oraz $\geq 20\%$. Uzyskane wyniki analizy były spójne z wynikami dla populacji ogólnej tj. niezależnie od zastosowanej dawki leku wykazano wyższą poprawę jakości życia we wszystkich ocenianych skalach w grupie otrzymującej TZP niż PLC. Dodatkowo zaobserwowano stopniową poprawę jakości życia, która wzrastała wraz ze stopniem redukcji masy ciała, gdzie najwyższą poprawę odnotowano w podgrupie pacjentów z najwyższym stopniem utraty masy ciała tj. $\geq 20\%$ względem wartości wyjściowej w 72. tygodniu.

Populacja ze stanem przedcukrzycowym (SURMOUNT-1)

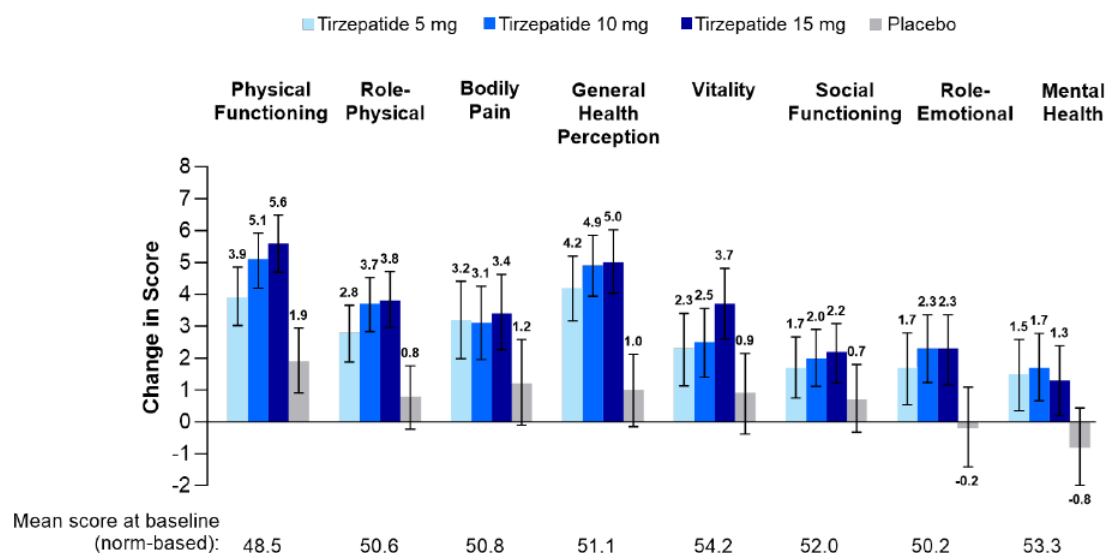
W subpopulacji pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 jakość życia oceniano w oparciu o kwestionariusze SF-36 oraz IWQOL-Lite-CT, gdzie zaobserwowano, że leczenie TZP związane jest z poprawą jakości życia względem PLC we wszystkich domenach SF-36 (niezależnie od zastosowanej dawki) oraz wynikach IWQOL-Lite-CT (dawki skumulowane).

Tabela 28. Ocena jakości życia w 176. tyg. u pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1

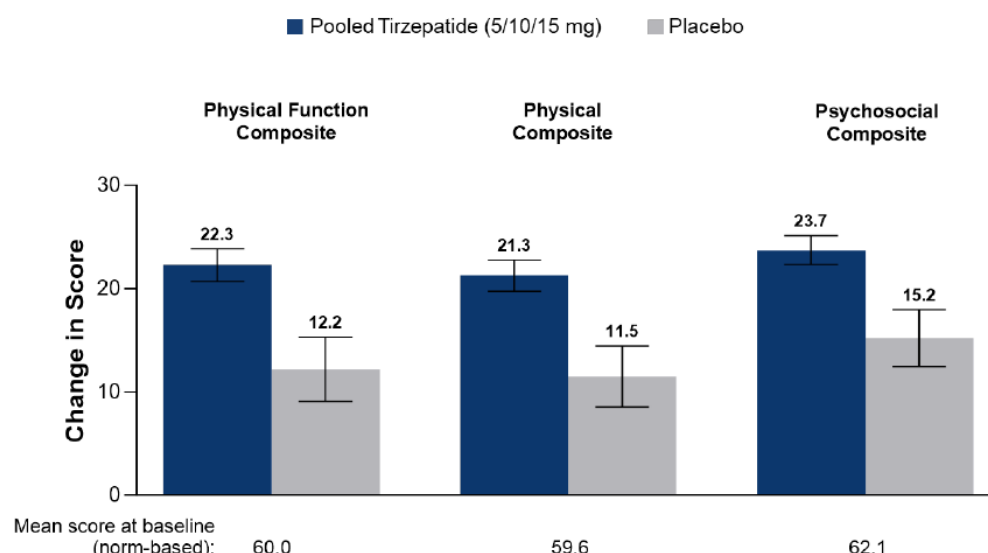
Domena		TZP			PLC		TZP vs PLC	
		Dawka [mg]	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	LSMD [95% CI] ^a	p
Estymand TRE								
SF-36	Zdrowie fizyczne	5/10/15	762	4,4 [2,3; 6,4]	270	1,7 [0,0; 3,5]	2,6 [0,0; 5,3]^b	bd
Estymand EE								
SF-36	Zdrowie fizyczne	5	247	3,9 [3,4; 4,4]	270	1,9 [0,9; 2,9]	2,00 [0,88; 3,12]	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 5. Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36 w domenach funkcji fizycznych w 176 tyg. u pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 – estymand EE. (średnia [95% CI])



Rysunek 6. Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem IWQOL-Lite-CT dla wyniku złożonego w 176 tyg. u pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 – estymand EE. (średnia [95% CI])

Populacja ogólna – program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-3)

W badaniu SURMOUNT-3 z wdrożeniem zintensyfikowanego programu modyfikacji stylu życia jakość życia oceniano z zastosowaniem kwestionariuszy SF-36, IWQOL-Lite-CT oraz EQ-5D-5L. Wykazano, że terapia TZP MTD wiązała się z IS poprawą jakości życia w porównaniu do PLC we wszystkich domenach SF-36 i wynikach IWQOL-Lite-CT oraz w wynikach VAS i kwestionariusza EQ-5D-5L.

Ponadto, odsetek pacjentów, u których obserwowano klinicznie znaczącą poprawę w zakresie domeny zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (zmiana o $\geq 5,76$) był wyższy w grupie pacjentów stosujących TZP (29%) niż w grupie PLC (15%).

Tabela 29. Zmiana oceny jakości życia w 72. tyg. w badaniu SURMOUNT-3 (zintensyfikowany program modyfikacji stylu życia)

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°	bd	201°	bd	13,6 [10,6; 16,6]	<0,001
	Złożony wynik funkcji fizycznej	10/15	226°	bd	201°	bd	12,8 [9,7; 16,0]	<0,001
	Wynik psycho-społeczny	10/15	226°	bd	201°	bd	16,0 [13,1; 19,0]	<0,001
	Wynik całkowity	10/15	226°	bd	201°	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] ^e	<0,001
	VAS	10/15	bd	5,9 (bd)	bd	-2,1 (bd)	8,0 [bd] ^e	<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

Punkt końcowy	Dawka (mg)	TZP MTD		PLC		TZP MTD vs PLC	
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
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 30. Odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w zakresie jakości życia wg SF-36 SURMOUNT-3 (zintensyfikowany program modyfikacji stylu życia)

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 ^a	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

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

Populacja z obturacyjnym bezdechem sennym (SURMOUNT-OSA)

W badaniach SURMOUNT-OSA jakość życia oceniano z wykorzystaniem kwestionariuszy SF-36v2 oraz EQ-5D-5L. Stosowanie TZP MTD w porównaniu z PLC wiązało się z istotną poprawą w zakresie wszystkich domen SF-36v2 w populacji PAP(+). W przypadku populacji PAP(-), IS wyższa poprawa wyniku względem placebo obserwowana była w większości domen jakości życia ocenianych kwestionariuszem SF-36v2, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami 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.

Tabela 31. Ocena jakości życia w 52. tyg. u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym w badaniu SURMOUNT-OSA

Domena		Populacja	TZP MTD (10/15)		PLC		TZP MTD vs PLC	
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
Estymand TRE								
SF-36v2	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

Domena		Populacja	TZP MTD (10/15)		PLC		TZP MTD vs PLC	
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI] ^a	p ^a
	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

4.2.1.5. Parametry oddechowe i zaburzenia snu

Populacja z obturacyjnym bezdechem sennym (SURMOUNT-OSA)

W badaniach SURMOUNT-OSA-1 oraz SURMOUNT-OSA-2 pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wartości AHI w 52. tygodniu leczenia. 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., $p<0,001$). Obserwowana różnica wskazuje na znaczną poprawę jakości oddychania podczas snu. W grupie TZP MTD uzyskano także IS redukcję obciążenia niedotlenieniem w porównaniu z grupą PLC. Wyniki oszacowań dla obu zastosowanych estymandów są spójne (Tabela 24. AKL wnioskodawcy).

Tabela 32. Zmiana wartości parametrów oddechowych w 52. tygodniu względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-OSA

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 obciążenia niedotlenieniem (% min./godz.)	PAP(-)	52	114	-95,2 [-103,2; -87,2]	120	-25,1 [-44,3; -5,9]	-70,1 [-90,9; -49,3]	<0,001
	PAP(+)	52	120	-103,0 [-110,3; -95,6]	115	-41,7 [-63,9; -19,5]	-61,3 [-84,7; -37,9]	<0,001

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

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

a) Raportowane przez autorów badania

W badaniach oceniano również odsetek pacjentów, u których osiągnięto istotną klinicznie 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 33. Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości złagodzenia zaburzeń snu w badaniu SURMOUNT-OSA

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; 4,5]	<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

Analiza zaburzeń snu w badaniach SURMOUNT-OSA została przeprowadzona przy użyciu czterech kwestionariuszy oceny zaburzeń snu: 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 w obu populacjach PAP(+) oraz PAP(-), terapia TZP MTD względem 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 mniejszy wpływ na funkcjonowanie w ciągu dnia oraz poprawę jakości snu.

Tabela 34. Zmiana w zaburzeniach snu obejmująca wynik T w skali PROMIS względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-OSA

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 ^a
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(±) ^b	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(±) ^b	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

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

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 (obie subpopulacje), a także czujności (populacja PAP(-)) oraz relacji intymnych/aktywności seksualnej (PAP(+)).

Tabela 35. Zmiana w skali ESS oraz skali FOSQ względem wartości wyjściowej w badaniu SURMOUNT-OSA

Punkt końcowy	Populacja	OI (tyg.)	TZP MTD (10/15)		PLC		TZP MTD vs PLC	
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI]	p ^a
ESS	PAP(-)	52	90	-3,3 (bd)	79	-1,9 (bd)	-1,4 [-2,5; -0,3]	<0,05

Punkt końcowy		Populacja	OI (tyg.)	TZP MTD (10/15)		PLC		TZP MTD vs PLC	
				N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI]	p ^a
		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
	Czułość	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

4.2.1.6. Efektywność rzeczywista

Do oceny skuteczności rzeczywistej TZP włączono badanie Wu 2025 z populacją pacjentów z otyłością i OSA. TZP porównywano z leczeniem modyfikacją 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.

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. Analiza przeżycia wykazała niższą skumulowaną częstość zgonów w grupie TZP w porównaniu z SOC (p<0,001) (rys. 18 – 21, rozdz. 5.5. AKL wnioskodawcy).

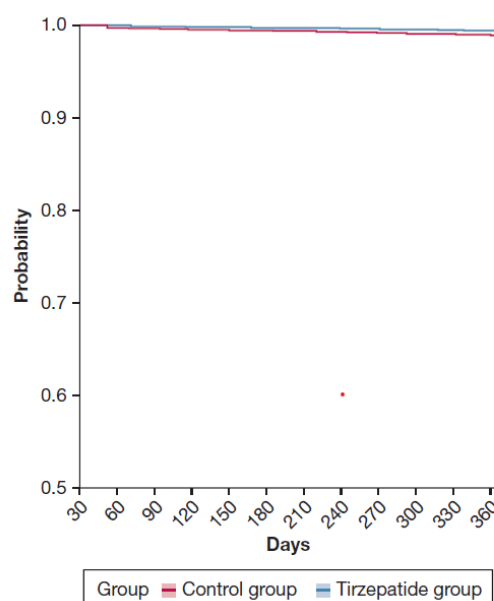
Tabela 36. Wyniki badania z rzeczywistej praktyki klinicznej – Wu 2025

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 7. Wykres Kaplana-Meiera dla analizy przeżycia dla TZP względem SOC – badanie Wu 2025

4.2.1.7. Opracowania wtórne

Do AKL wnioskodawcy włączono 25 opracowań wtórnych. Ich szczegółowy opis przedstawiono w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

Głównymi wnioskami z opracowań jest skuteczność analogów GLP-1 i innych leków wieloreceptorowych, w tym TZP, względem placebo w redukcji masy ciała (i wskaźnika BMI), poprawy parametrów glikemicznych i kardiometabolicznych (w tym redukcję ciśnienia tętniczego) a także redukcję ryzyka wystąpienia MACE i zawału mięśnia sercowego. Jednak opracowania wskazują również że stosowanie tych leków związane jest z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, szczególnie ze strony układu pokarmowego, które najczęściej miały charakter łagodny lub umiarkowany. Część opracowań wskazuje, że TZP jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie redukcji masy ciała i ciśnienia tętniczego przy podobnym profilu bezpieczeństwa do innych porównywanych leków.

Przegląd systematyczny z metaanalizą *Franco 2025*

Tirzepatyd vs placebo (okres obserwacji: 12–18 miesięcy)

W metaanalizie wykazano większą procentową redukcję masy ciała względem wartości wyjściowej dla tirzepatydu w porównaniu do placebo (MD=-16,03 [95%CI: -18,91; -13,14]; 8 badań; dowody o umiarkowanej jakości) oraz większą liczbę osób osiągających 5% redukcję masy ciała (RR=3,60 [95%CI: 2,44; 5,30]; $I^2 = 86\%$; 5 badań; dowody o umiarkowanej jakości). Nie wykazano różnic pod względem śmiertelności (RR=0,79 [95%CI: 0,34; 1,83]; 7 badań; dowody o umiarkowanej jakości).

Tirzepatyd vs placebo (okres obserwacji: 3,5 roku)

W metaanalizie wykazano większą procentową redukcję masy ciała względem wartości wyjściowej dla tirzepatydu w porównaniu do placebo (MD -15,66 [95%CI: -19,14; -12,18]; 1 badanie; dowody o umiarkowanej jakości) oraz większą liczbę osób osiągających 5% redukcję masy ciała (RR=2,81 [95%CI: 2,33; 3,38]; 1 badanie; dowody o umiarkowanej jakości). Nie wykazano różnic pod względem śmiertelności (RR=0,83 [95%CI: 0,22; 3,17]; 1 badanie; dowody o niskiej jakości).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja ogólna – program standardowej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-1)

W badaniu SURMOUNT-1 z programem standardowym modyfikacji stylu życia 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. Istotnie częstsze zaprzestania terapii z powodu AEs odnotowano w przypadku dawek 10 i 15 mg TZP, względem grupy PLC. Nie było różnic między grupami w zakresie występowania ciężkich AEs, zgonów, AEs prowadzących do utraty z badania.

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, i występowały głównie w okresie eskalacji dawki (rysunek 34. w rozdz. A.3.4. AKL wnioskodawcy). Ciężkie lub poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe występowały istotnie częściej w grupach stosujących dawki 10 i 15 mg TZP w porównaniu do grupy PLC. Istotnie częściej dla TZP występowały również łysienie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i hipoglikemia (wszystkie dawki) oraz zawroty głowy (dawka 10 mg).

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

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane raportowane w 76. tygodniu w badaniu SURMOUNT-1

Działania niepożądane	TZP		PLC	TZP vs PLC		
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH(T) [95% CI] ^a	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 szczegółowe występujące u ≥5% pacjentów						
Nudności	5	155/630 (25)	61/643 (9)	2,59 [1,97; 3,41]	NNH = 6 [5; 9]	bd
	10	212/636 (33)		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
Biegunka	5	118/630 (19)	47/643 (7)	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

Działania niepożądane	TZP		PLC	TZP vs PLC		
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH(T) [95% CI] ^a	p
	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
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 ^f	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 ^f	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

Działania niepożądane	TZP		PLC	TZP vs PLC		
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH(T) [95% CI] ^a	p
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 ^e	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.

Populacja ze stanem przedcukrzycowym (SURMOUNT-1)

W analizie obejmującej podgrupę pacjentów z PDB z badania SURMOUNT-1 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP i PLC pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym także ciężkich. Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu AEs w grupach leczonych TZP mieścił się w przedziale 7-12% i był IS wyższy niż w grupie PLC (6%) dla najwyższej dawki leku (15 mg).

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.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane raportowane w 193. tyg. w podgrupie pacjentów z PDB w badaniu SURMOUNT-1

Działania niepożądane	TZP		PLC	TZP vs PLC		
	Dawka (mg)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH(T) [95% CI] ^a	p
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 szczegółowe występujące u ≥15% ^c 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; 1,56]	0,04 [-0,04; 0,11]	bd
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

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) w jakiegokolwiek z ocenianych grup.

Populacja ogólna – program zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia (SURMOUNT-3)

W badaniu SURMOUNT-3 z wdrożeniem zintensyfikowanej modyfikacji stylu życia stosowanie TZP MTD w porównaniu z PLC wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz prowadzących do zaprzestania terapii. Najczęściej (u ≥15% pacjentów) zgłaszano zdarzenia związane z układem pokarmowym (nudności, biegunka, zaparcia, wymioty), które istotnie częściej raportowano w grupie TZP MTD niż w grupie PLC.

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane raportowane w 76. tygodniu w badaniu SURMOUNT-3 (zintensyfikowany program modyfikacji stylu życia)

TEAE	TZP MTD	PLC	TZP MTD vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH(T) [95% CI] ^a	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 szczegółowe występujące u ≥15% 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

Zdarzenia niepożądane raportowane w 76 tygodniu obserwacji. AE – zdarzenia niepożądane (*adverse event*);

a) Oszacowania własne;

b) w jakiegokolwiek z ocenianych grup

Populacja z obturacyjnym bezdechem sennym (SURMOUNT-OSA)

U pacjentów w bezdechem sennym w badaniach SURMOUNT-OSA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP MTD i PLC pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym ciężkich oraz prowadzących do przerwania terapii.

Najczęściej (u ≥15% pacjentów) zgłaszano zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia), które istotnie częściej raportowano w grupie TZP MTD względem grupy PLC.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURMOUNT-OSA w 76 tyg.

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
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 ≥15%^b 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

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
	PAP(+)	18/119 (15)	5/114 (4)	3,45 [1,32; 8,98]	NNH = 9 [5; 30]	bd

Populację PAP(-) oceniano w ramach badania SURMOUNT-OSA-1, natomiast PAP(+) w ramach badania SURMOUNT-OSA-2. AE – zdarzenia niepożądane (adverse event); nd - nie dotyczy (porównanie 0 vs 0)

a) Oszacowania własne

b) w jakiegokolwiek z ocenianych grup

Przegląd systematyczny z metaanalizą Franco 2025

Tirzepatyd vs placebo (okres obserwacji: 12–18 miesięcy)

W metaanalizie wykazano, że tirzepatyd może prowadzić do zwiększenia liczby nieciężkich działań niepożądanych w porównaniu do placebo (RR=1,33 [95%CI: 1,03; 1,71]; 5 badań; dowody o niskiej jakości). Nie wykazano różnic pod względem występowania ciężkich działań niepożądanych. Tirzepatyd może powodować częstsze występowanie działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu do placebo (RR=2,06 [95%CI: 1,21; 3,52]; 8 badań; dowody o niskiej jakości). Nie wykazano różnic w częstości występowania MACE (poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych) pomiędzy tirzepatydem a placebo.

Tirzepatyd vs placebo (okres obserwacji: 3,5 roku)

W metaanalizie wykazano brak różnic pomiędzy tirzepatydem a placebo pod względem zwiększenia liczby nieciężkich działań niepożądanych (RR=1,05 [95%CI: 0,98; 1,11]; 1 badanie; dowody o niskiej jakości). Ponadto wykazano brak różnic we wpływie na występowanie ciężkich działania niepożądane (RR=1,14 [95%CI: 0,79; 1,65]; 1 badanie; dowody o bardzo niskiej jakości) oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (RR=1,64 [95%CI: 0,97; 2,76]; 1 badanie; dowody o niskiej jakości). Nie wykazano różnic w częstości występowania MACE (poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych) pomiędzy tirzepatydem a placebo.

Informacje na podstawie innych źródeł

Rozszerzona analiza bezpieczeństwa zawierająca alerty bezpieczeństwa, raportowane działania niepożądane oraz ostrzeżenia zawarte w ChPL dla leku Mounjaro znajduje się w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo, w dokumentacji rejestracyjnej FDA (Zepbound label) dla produktu leczniczego Zepbound (tirzepatyd zarejestrowany dla leczenia choroby otyłościowej) wskazuje się, że tirzepatyd powoduje guzy wywodzące się z komórek C tarczycy u szczurów. Równocześnie wskazuje się, że znaczenie tych obserwacji u ludzi nie zostało ustalone. Niemniej jednak, wśród przeciwwskazań do leczenia, wymienia się osobistą lub rodzinną historię raka rdzeniastego tarczycy (MTC) lub występowanie zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2). Podkreśla się, że personel medyczny powinien poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku MTC oraz o objawach guzów tarczycy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA)

Porównywane interwencje

Stosowanie produktu leczniczego Mounjaro (tirzepatyd, TZP) w dawkowaniu zgodnym z ChPL (5 mg, 10 mg lub 15 mg) w połączeniu ze standardową terapią, zdefiniowaną jako dieta o obniżonej wartości kalorycznej oraz zwiększona aktywność fizyczna (ang. standard of care, SoC), porównano ze stosowaniem samej SoC.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego (uPL), w analizie przyjęto maksymalny czas stosowania TZP wynoszący 2 lata.

Populacja docelowa

Wskazane przez wnioskodawcę populacje docelowe analizy są tożsame z populacjami pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do części A [„Leczenie młodych dorosłych na chorobę otyłościową (ICD-10: E.66)”] oraz do części B [„Leczenie pacjentów z chorobą otyłościową w stanie zagrożenia życia (ICD-10: E.66)”] uPL.

Należy jednak odnotować, iż populacja faktycznie uwzględniona w modelu nie jest tożsama z zadeklarowanymi populacjami docelowymi analizy – szczegóły przedstawiono w sekcji „Model” poniżej.

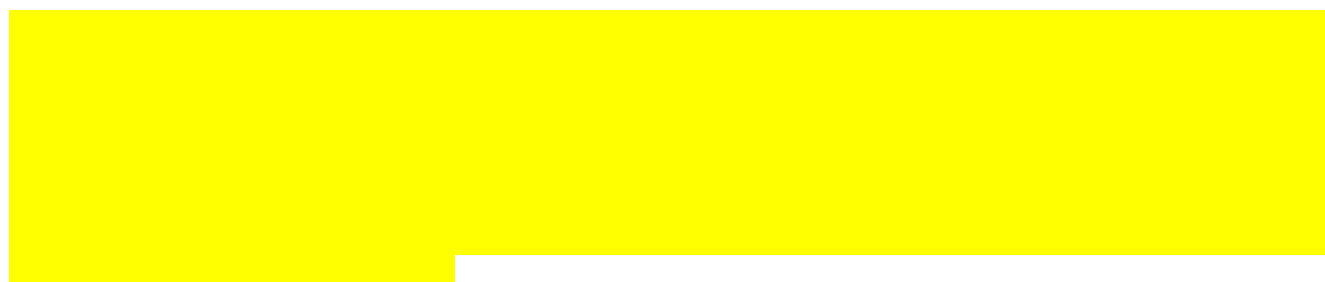
Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), przy czym w analizie podstawowej przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ, a wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej przedstawiono jako jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

Dożywności (100 lat). W ramach analizy wrażliwości przetestowano także horyzont czasowy wynoszący 20 lat.

Model



Model umożliwia przeprowadzenie obliczeń dla następujących populacji pacjentów:

- z BMI ≥ 27 kg/m² oraz co najmniej 1 powikłaniem lub z BMI ≥ 30 kg/m² (populacja ogólna badania SURMOUNT-1),
- z BMI ≥ 30 kg/m²,
- z BMI ≥ 30 kg/m² i co najmniej 1 powikłaniem,
- z BMI ≥ 35 kg/m²,
- z BMI ≥ 35 kg/m² oraz stanem przedcukrzycowym i wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ang. atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD),
- z BMI ≥ 40 kg/m².

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca zaprezentował wyniki dla subpopulacji pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m² oraz stanem przedcukrzycowym i wysokim ryzykiem ASCVD. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono m.in. scenariusz BCh2, zakładający średni wiek pacjenta wynoszący 22 lata (SD 2,2), który zgodnie z opisem w analizie wnioskodawcy *pośrednio umożliwia określenie efektywności kosztowej w populacji A (tj. wśród pacjentów kwalifikujących się do leczenia TZP w wieku od 18 do 26 r.ż.)*, oraz scenariusz EFF_Pop2, w którym obliczenia przeprowadzono na podstawie danych dla subpopulacji pacjentów z BMI ≥ 40 kg/m².

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]

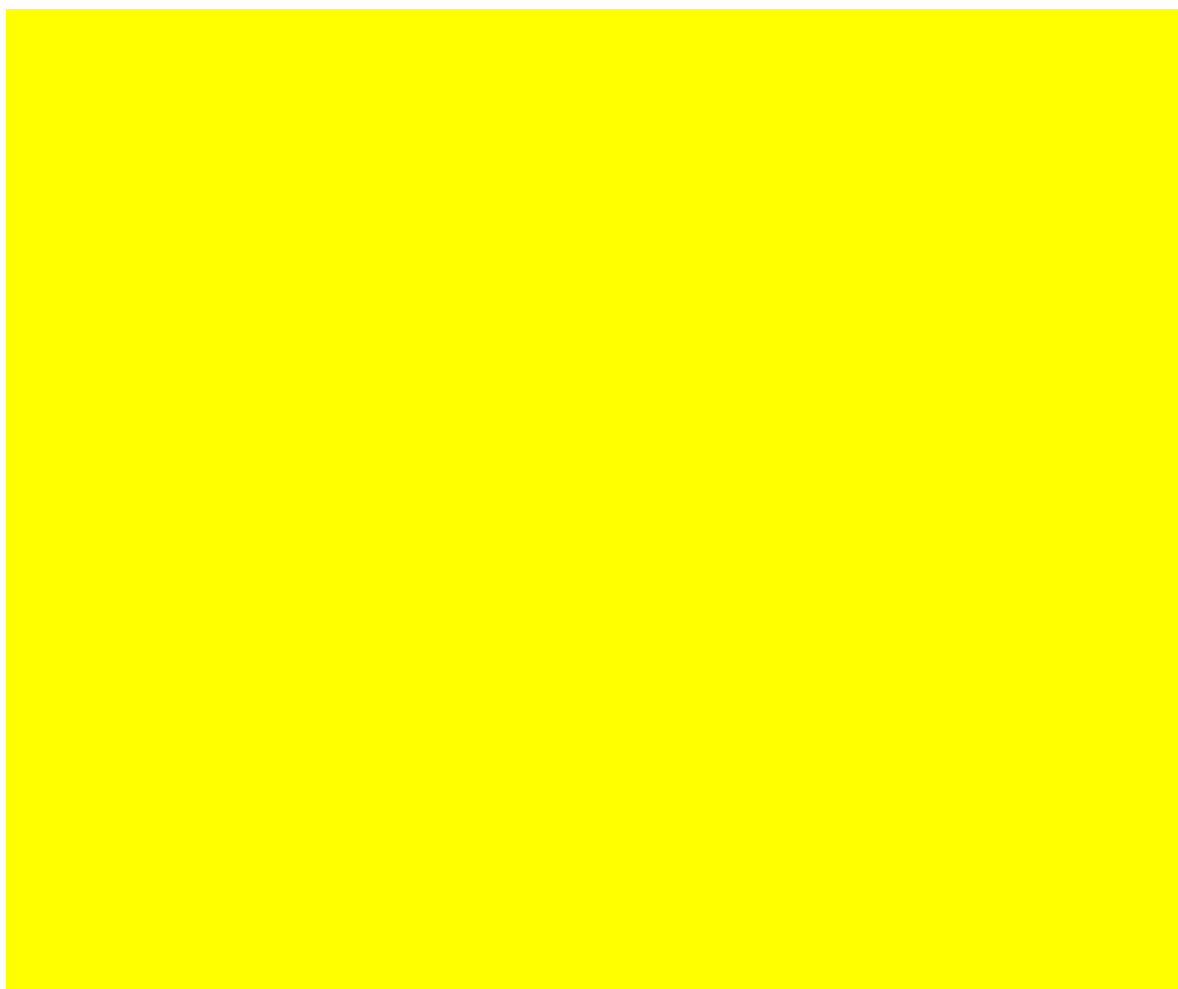
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 8. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystykę subpopulacji uwzględnionej w analizie podstawowej przyjęto zgodnie z danymi z badania SURMOUNT-1 (dane niepublikowane, dostarczone w raporcie technicznym do modelu). Brakujące wartości określono w oparciu o dane z publikacji opisujących równania ryzyka uwzględnione w analizie.

W ramach analizy wrażliwości w scenariuszu BCh1 testowano uwzględnienie danych odpowiadających polskiej populacji pacjentów z chorobą otyłościową zgodnie z publikacją Osadnik 2023 (brakujące wartości przyjęto jak w analizie podstawowej), a w scenariuszu BCh2 przyjęto średni wiek pacjentów wynoszący 22 lata (pozostałe wartości jak w analizie podstawowej). Ponadto w scenariuszach EFF_Pop1 i EFF_Pop2, w których obliczenia przeprowadzono w oparciu o wyniki odpowiednio dla populacji ogólnej badania SURMOUNT-1 i subpopulacji pacjentów z BMI ≥ 40 kg/m², przyjęto również odpowiadającą charakterystykę wejściową populacji.

Wybrane parametry charakterystyki populacji dla omawianych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Charakterystyka populacji uwzględniona w analizie podstawowej i w scenariuszach analizy wrażliwości (wybrane parametry) – średnia i odchylenie standardowe

Parametr	Analiza podstawowa (AP) i BCh2	BCh1	EFF_Pop1	EFF_Pop2
Wiek (lata)	[redacted] BCh2: 22,00 (SD: 2,20)	57,78 (SD: jak w AP)	[redacted]	[redacted]
Płeć (odsetek kobiet)	[redacted]	65,9%	[redacted]	[redacted]
Masa ciała (kg)	[redacted]	jak w AP	[redacted]	[redacted]
BMI (kg/m ²)	[redacted]	38,24 (SD: jak w AP)	[redacted]	[redacted]

Parametr	Analiza podstawowa (AP) i BCh2	BCh1	EFF_Pop1	EFF_Pop2
Ciepłota skurczowa (mmHg)		jak w AP		
Cholesterol całkowity (mg/dL)		208,12 (SD: jak w AP)		
Cholesterol HDL (mg/dL)		53,39 (SD: jak w AP)		

Skróty: AP – analiza podstawowa; SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

Skuteczność kliniczna

Zastępcze punkty końcowe

Modelowanie skuteczności klinicznej interwencji w uwzględnionych subpopulacjach pacjentów oparto na danych pochodzących z badania SURMOUNT-1 (estymand skuteczności; dane niepublikowane, dostarczone w raporcie technicznym do modelu), dotyczących czterech zastępczych punktów końcowych: zmiany masy ciała, zmiany SBP, zmiany stężenia cholesterolu HDL i zmiany stężenia cholesterolu całkowitego. W związku z dostępnością danych dotyczących efektów leczenia TZP dla okresu obserwacji w badaniu wynoszącego 72 tygodnie założono, iż w późniejszym okresie wartości śledzonych parametrów pozostają na poziomie z 72. tygodnia do momentu zakończenia terapii TZP. Po zakończeniu stosowania TZP założono trwający 3 lata okres, w którym wartości parametrów skuteczności w ramieniu TZP + SoC modelu stopniowo zwracają się z wynikami dla ramienia SoC.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze EFF_Pop1 i EFF_Pop2, w których obliczenia przeprowadzono na podstawie danych dotyczących skuteczności interwencji pochodzących odpowiednio z populacji ogólnej badania SURMOUNT-1 i z subpopulacji pacjentów z BMI ≥ 40 kg/m² (dane niepublikowane, dostarczone wraz z modelem).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Skuteczność kliniczna – zmiana wartości zastępczych punktów końcowych w badaniu SURMOUNT-1 (estymand skuteczności) dla subpopulacji uwzględnionych w analizie wnioskodawcy

Zmiana parametru do 72. tygodnia (95% CI)	TZP 5 mg + SoC	TZP 10 mg + SoC	TZP 15 mg + SoC	SoC
Analiza podstawowa (pacjenci z BMI ≥ 35 kg/m² oraz stanem przedcukrzycowym i wysokim ryzykiem ASCVD)				
Masa ciała				
SBP [mmHg]				
Cholesterol HDL				
Cholesterol całkowity				
Scenariusz EFF_Pop1 (pacjenci z BMI ≥ 27 kg/m² oraz co najmniej 1 powikłaniem lub z BMI ≥ 30 kg/m²)				
Masa ciała				
SBP [mmHg]				
Cholesterol HDL				
Cholesterol całkowity				
Scenariusz EFF_Pop2 (pacjenci z BMI ≥ 40 kg/m²)				
Masa ciała				
SBP [mmHg]				
Cholesterol HDL				
Cholesterol całkowity				

Stan przedcukrzycowy

W modelu uwzględniono wzajemnie wykluczające się stany normoglikemii, stanu przedcukrzycowego i T2DM, o założonym stężeniu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) wynoszącym odpowiednio . Wyższe stężenie HbA1c zwiększa w modelu ryzyko wystąpienia T2DM.

W modelu występuje możliwość czasowego cofnięcia się stanu przedcukrzycowego (tj. przejścia do stanu normoglikemii) po pierwszym cyklu modelu (po 4 tygodniach stosowania leczenia). Odsetki występowania cofnięcia się stanu przedcukrzycowego przyjęto na podstawie danych z badania SURMOUNT-1 (estymand skuteczności). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Odsetki pacjentów z cofnięciem się stanu przedcukrzycowego dla subpopulacji uwzględnionych w analizie wnioskodawcy

Scenariusz	TZP 5 mg + SoC	TZP 10 mg + SoC	TZP 15 mg + SoC	SoC
Analiza podstawowa				
EFF_Pop1				
EFF_Pop2				

W analizie przyjęto, że pacjenci, którzy zakończyli stosowanie TZP, wracają do stanu przedcukrzycowego po upływie 3 lat okresu zanikania efektu leczenia. W przypadku pacjentów w ramieniu SoC, dla których nie modelowano przerwania leczenia, założono powrót do stanu przedcukrzycowego po upływie 2 lat od jego cofnięcia się. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie powrotu do stanu przedcukrzycowego w ramieniu SoC po 3 i 5 latach.

Operacje bariatryczne

Przebieg operacji bariatrycznej związane jest w modelu z jednorazowym kosztem i spadkiem użyteczności w cyklu, w którym wystąpiło zdarzenie, oraz z trwałym obniżeniem masy ciała. Prawdopodobieństwo operacji bariatrycznej w analizie przyjęto w wysokości oszacowanej dla populacji docelowej programu KOS-BAR na podstawie danych NFZ za 2024 r., oszacowań wnioskodawcy wykonanych w ramach analizy wpływu na budżet i danych z publikacji Osadnik 2023. Parametry dotyczące skuteczności operacji bariatrycznej przyjęto na podstawie danych z UK National Bariatric Surgery Registry za 2020 r. i statystyk NFZ za 2024 r.

Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Parametry dotyczące operacji bariatrycznej przyjęte w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość
Prawdopodobieństwo operacji bariatrycznej w ciągu roku	0,51%
Utrata masy ciała	28,66%
Odsetek remisji u pacjentów, u których przed operacją występowała T2DM	53,43%
Odsetek remisji u pacjentów, u których przed operacją występował OSA	52,32%

Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia modelowane jest tylko dla pacjentów leczonych TZP – w modelu założono, iż SoC stosowane jest przez całe życie pacjenta. Uwzględniono przerwanie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AEs), pierwotnego niepowodzenia leczenia lub przeprowadzenia operacji bariatrycznej.

Na podstawie danych z badania SURMOUNT-1 przyjęto roczny odsetek przerwania leczenia z powodu AEs wynoszący w analizie podstawowej (w scenariuszach analizy wrażliwości EFF_Pop1 i EFF_Pop2 odpowiednio) oraz). W modelu globalnym założono zaprzestanie naliczania przerywania leczenia z powodu AEs po 3 latach.

Odsetek pacjentów przerywających stosowanie TZP z powodu pierwotnego niepowodzenia leczenia przyjęto w wysokości odsetka pacjentów, którzy w badaniu SURMOUNT-1 w 72. tygodniu uzyskali mniej niż 5% redukcji masy ciała (estymand skuteczności). W modelu przyjęto wystąpienie przerwania z powodu nieskuteczności leczenia po upływie 6 miesięcy od osiągnięcia dawki podtrzymującej TZP (tj. w 30., 38. i 46. tygodniu odpowiednio dla dawki podtrzymującej 5 mg, 10 mg i 15 mg TZP). Szczegółowe odsetki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Odsetki pacjentów przerywających terapię TZP z powodu pierwotnego niepowodzenia leczenia dla subpopulacji uwzględnionych w analizie wnioskodawcy

Scenariusz	TZP 5 mg + SoC	TZP 10 mg + SoC	TZP 15 mg + SoC
Analiza podstawowa			
EFF_Pop1			

Scenariusz	TZP 5 mg + SoC	TZP 10 mg + SoC	TZP 15 mg + SoC
EFF_Pop2			

W analizie po 3-letnim okresie zanikania efektu leczenia po przerwaniu terapii TZP (tj. zrównania z wartościami w ramieniu SoC) przyjęto roczny wzrost wskaźnika BMI wynoszący 0,1747 dla kobiet i 0,1447 dla mężczyzn (na podstawie publikacji Ara 2012). W analizie wrażliwości testowano przyjęcie rocznego wskaźnika wzrostu BMI na podstawie publikacji Iyen 2021, wynoszącego 0,106 niezależnie od płci. W modelu założono, że wartości SBP, cholesterolu HDL i cholesterolu całkowitego pozostaną na stałym poziomie.

Śmiertelność

W modelu wyróżniono śmiertelność z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych (tj. w wyniku wystąpienia zawału serca lub udaru zakończonego zgonem pacjenta).

Śmiertelność ogólną przyjęto w analizie na podstawie danych GUS za 2023 r., pomniejszonych o odsetek zgonów z powodu zawału serca lub udaru zgodnie z danymi GUS (z uwagi na ich oddzielne monitorowanie w modelu) i skorygowanych współczynnikiem dodatkowego wpływu BMI na śmiertelność zgodnie z publikacją Bhaskaran 2018. W przypadku pacjentów po przebytym zawału serca lub z dławicą piersiową zastosowano do śmiertelności ogólnej dodatkowy współczynnik ryzyka zgonu na podstawie przeglądu systematycznego Johanson 2017, dla pacjentów po przebytym udarze – na podstawie rejestru Brønnum-Hansen 2001, a dla pacjentów z NAFLD – na podstawie badania Simon 2021.

Dla śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w przypadku zawału serca przyjęto wskaźnik śmiertelności na podstawie badania Jankowski 2022, a w przypadku udaru – na podstawie Map Potrzeb Zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia jako wskaźnika śmiertelności z powodu udaru skrajnych wartości przedziałów ufności.

Równania ryzyka

W analizie określano prawdopodobieństwo wystąpienia modelowanych zdarzeń na podstawie charakterystyki pacjentów i danych dotyczących zastępczych punktów końcowych za pomocą równań ryzyka. W analizie wrażliwości testowano wpływ wykorzystania alternatywnych równań ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Równania ryzyka wykorzystane w modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej i scenariuszach analizy wrażliwości

Zdarzenie	Wariant analizy	Równanie	Źródło
Pacjenci bez T2DM			
Rozwój T2DM	Analiza podstawowa	QDiabetes	Hippisley-Cox 2017a
	Scenariusz R_Eq1	Framingham Offspring Study	Wilson 2007
	Scenariusz R_Eq2	REGARDS	Wilkinson 2020
Zawał, udar, dławica piersiowa – pierwszy epizod	Analiza podstawowa	QRisk3	Hippisley-Cox 2017b
	Scenariusz R_Eq3	Framingham Heart Study	D'Agostino 2000
Zawał, udar, dławica piersiowa – nawrót	Analiza podstawowa	Framingham Heart Study	D'Agostino 2000
	Scenariusz R_Eq4	LIPID study	Cui 2009
Pacjenci z T2DM			
Zawał, udar, dławica piersiowa – pierwszy epizod	-	UKPDS82	Hayes 2013
Zawał, udar, dławica piersiowa – nawrót	-		
Wszyscy pacjenci			
Wymiana stawu kolanowego	-	Wendelboe 2003	Wendelboe 2003
OSA	Analiza podstawowa	Erridge 2021	Erridge 2021
	Scenariusz R_Eq5	The Sleep Heart Health Study	Young 2002
NAFLD	-	Loomis 2016	Loomis 2016

Zdarzenia niepożądane

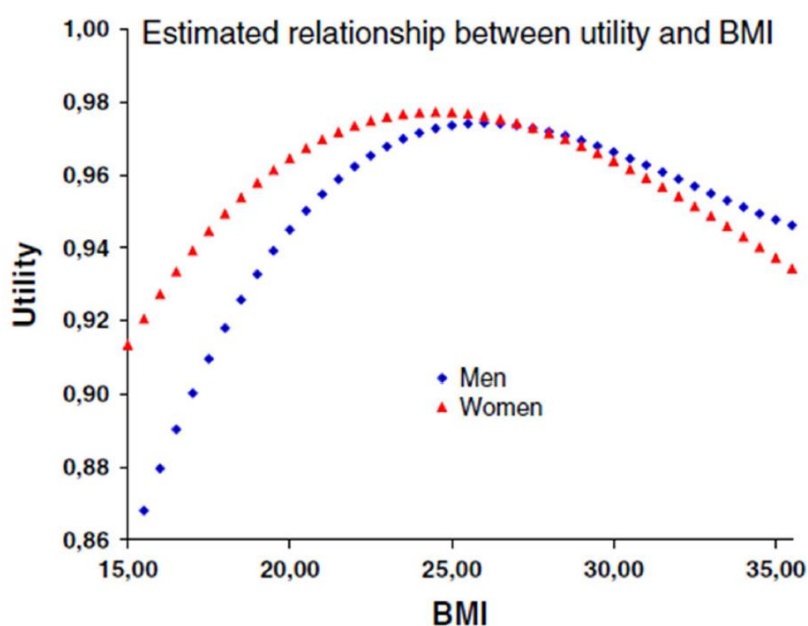
AEs uwzględnione w analizie na podstawie danych z badania SURMOUNT-1 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane – roczne występowanie	TZP 5 mg + SoC	TZP 10 mg + SoC	TZP 15 mg + SoC	SoC
Ciężkie lub poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe (m.in. nudności, biegunka, zaparcia, wymioty)				

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie uwzględniono wartość użyteczności stanu zdrowia w zależności od płci, wieku i BMI na podstawie publikacji Søltøft 2009 (Wielka Brytania) i korzystającej z jej danych analizy dla liraglutynu (NICE TA664), w której m.in. ekstrapolowano je na BMI powyżej 35 kg/m² (dane nieobecne w oryginalnej publikacji). Na poniższym rysunku przedstawiono związek między BMI a użytecznością stanu zdrowia zgodnie z badaniem Søltøft 2009.



Rysunek 9. Związek pomiędzy BMI a użytecznością stanu zdrowia zgodnie z badaniem Søltøft 2009
[źródło: AE wnioskodawcy]

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w analizie współczynniki dostosowania wartości użyteczności do wieku (takie same dla BMI 15-35 kg/m² i >35 kg/m²).

Tabela 48. Współczynniki dostosowania wartości użyteczności do wieku przyjęte w analizie wnioskodawcy

Wiek (lata)	Mężczyźni	Kobiety
25-35	Grupa referencyjna	
35-44	-0,0028 (0,0064)	-0,0213 (0,0059)
45-54	-0,0081 (0,0071)	-0,0336 (0,0068)
55-64	-0,0430 (0,0077)	-0,0425 (0,0072)
65-74	-0,0223 (0,0089)	-0,0619 (0,0092)
75-100	-0,0565 (0,0121)	-0,0754 (0,0014)

W analizie uwzględniono także spadki użyteczności związane z powikłaniami, zdarzeniami klinicznymi oraz AEs. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Spadki użyteczności związane z powikłaniami, zdarzeniami klinicznymi oraz AEs przyjęte w analizie wnioskodawcy

Typ zdarzenia	Spadek użyteczności	Źródło
Powikłania (długoterminowy spadek użyteczności)		
T2DM	Mężczyźni: -0,0528 (0,0145) Kobiety: -0,0325 (0,0183)	Søltøft 2009

Typ zdarzenia	Spadek użyteczności	Źródło
Stan po zawale serca / z dławicą piersiową	-0,0370 (0,026)	Sullivan 2011 [Wielka Brytania]
Stan po udarze	-0,0350 (0,0210)	Sullivan 2011
NAFLD	-0,0956 (0,0312)	Sullivan 2011 (inne zaburzenia wątroby)
OSA	Mężczyźni: -0,0242 (0,0084) Kobiety: -0,0430 (0,0097)	Søltøft 2009
Zdarzenia kliniczne (jednorazowy spadek użyteczności)		
Zawał serca / zaostrzenie dławicy piersiowej	-0,0626 (0,0132)	Sullivan 2011 (ostra choroba serca)
Udar	-0,0349 (0,0213)	Sullivan 2011 (ostra choroba mózgowo-naczyniowa)
Endoprotezoplastyka stawów kolanowych	Mężczyźni: -0,1721 (0,0078) Kobiety: -0,2014 (0,0074)	Søltøft 2009 (problemy mięśniowo-szkieletowe; uwzględniono 3 lata choroby przed operacją)
Operacja bariatryczna	-0,2200	Campbell 2010, zgodnie z Kim 2022 (operacja założenia opaski żołądkowej)
Zdarzenia niepożądane		
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe	-0,04	Matza 2007 (nudności/wymioty)

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów:

- koszty leków (TZP),
- koszty monitorowania stanu zdrowia (konsultacji specjalistycznych),
- jednorazowe koszty ostrych zdarzeń klinicznych, endoprotezoplastyki i operacji bariatrycznych,
- przewlekłe koszty zdarzeń klinicznych i powikłań,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale „3.8. Koszty” AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

Przyjęto dyskontowanie zgodnie z Wytocznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy (perspektywa NFZ)

Parametr	TZP 5 mg + SoC	TZP 10 mg + SoC	TZP 15 mg + SoC	SoC
Analiza podstawowa				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt całkowity [PLN]				
- w tym: koszt TZP [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
ICUR [PLN/QALY]	140 796	139 833	171 508	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ dołączenie TZP do stosowania SoC w porównaniu ze stosowaniem samej SoC jest droższe i skuteczniejsze niezależnie od uwzględnionej dawki TZP. Oszacowany ICUR dla porównania TZP+SoC vs SoC wyniósł w zależności od wysokości dawki TZP od 139 833 PLN/QALY do 171 508 PLN/QALY. Oszacowane wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla scenariusza analizy wrażliwości BCh2, zakładającego średni wiek pacjenta wynoszący 22 lata, oraz dla scenariusza EFF_Pop2, przedstawiającego wyniki dla subpopulacji pacjentów z BMI ≥ 40 kg/m².

Tabela 51. Wyniki scenariuszy BCh2 i EFF_Pop2 analizy wrażliwości wnioskodawcy

Parametr	TZP 5 mg + SoC	TZP 10 mg + SoC	TZP 15 mg + SoC	SoC
Scenariusz BCh2				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt całkowity [PLN]				
- w tym: koszt TZP [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
<u>ICUR [PLN/QALY]</u>				
Scenariusz EFF_Pop2				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt całkowity [PLN]				
- w tym: koszt TZP [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
<u>ICUR [PLN/QALY]</u>				

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej (z perspektywy NFZ) dla poszczególnych wysokości dawki technologii wnioskowanej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanych cen zbytu netto.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości technologii wnioskowanej nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. dietą o obniżonej wartości kalorycznej oraz zwiększoną aktywnością fizyczną), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

⁴ 244 821 PLN/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. deterministic sensitivity analysis, DSA)

Wnioskodawca zaprezentował wyniki dla 28 scenariuszy DSA.



Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach PSA przeprowadzonej przez wnioskodawcę dla każdej z uwzględnionych w analizie dawek TZP wykonano po 500 symulacji.

Wyniki PSA przedstawiono na rysunkach poniżej.



Rysunek 10. Wyniki PSA wnioskodawcy – TZP 5 mg + SoC (perspektywa NFZ) [źródło: AE wnioskodawcy]



Rysunek 11. Wyniki PSA wnioskodawcy – TZP 10 mg + SoC (perspektywa NFZ) [źródło: AE wnioskodawcy]



Rysunek 12. Wyniki PSA wnioskodawcy – TZP 15 mg + SoC (perspektywa NFZ) [źródło: AE wnioskodawcy]

Zgodnie z wynikami PSA wnioskodawcy, przy gotowości do zapłaty na poziomie aktualnego progu efektywności kosztowej (244 821 PLN/QALY) prawdopodobieństwo efektywności kosztowej terapii wnioskowanej względem komparatora [REDACTED].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	?	Patrz komentarz w rozdziale 5.3.1. „Ocena analizy ekonomicznej” niniejszej AWA.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Patrz komentarz w rozdziale 5.3.1. „Ocena analizy ekonomicznej” niniejszej AWA.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komentarz do wyboru komparatora – patrz rozdział 3.3. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Patrz komentarz w rozdziale 5.3.1. „Ocena analizy ekonomicznej” niniejszej AWA.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Wykorzystano przegląd systematyczny wykonany przez autorów modelu globalnego; nie odnotowano w analizie próby odnalezienia danych specyficznych dla Polski.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

- Populacja docelowa uwzględniona w modelu ekonomicznym w ramach analizy podstawowej nie jest tożsama z populacją docelową analizy zadeklarowaną w schemacie PICO ani z populacją wnioskowaną. Wnioskowanie na temat efektywności kosztowej TZP w populacjach opisanych kryteriami kwalifikacji do części A i B uPL umożliwiającą w ograniczonym zakresie dodane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analizy scenariusze analizy wrażliwości BCh2 i EFF_Pop2, ale jak sam wnioskodawca zaznaczył w odniesieniu do scenariusza BCh2 (AE wnioskodawcy, str. 26) *z uwagi na fakt, że spośród parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów zmieniany jest wyłącznie średni wiek pacjentów, wyniki tego scenariusza obarczone są niepewnością i należy je interpretować z ostrożnością.*
- Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny, ale AE została oparta na danych nieopublikowanych i nieprzedstawionych w ramach AKL.
- Modelowanie przeprowadzono w oparciu o zastępcze punkty końcowe i równania ryzyka, co jak wskazał NICE w swojej opinii dotyczącej TZP w leczeniu nadwagi i otyłości⁵, zwiększa niepewność dotyczącą przedstawionych wyników.

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1026> [dostęp: 18.06.2026 r.]

- Modelowanie w horyzoncie dożywnym efektów dwuletniego stosowania technologii wnioskowanej oparte zostało na danych klinicznych z okresu obserwacji wynoszącego 72 tygodnie oraz na szeregu założeń, co dodatkowo wpływa na niepewność przedstawionych wyników.
- Wyniki w zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY) obliczono w modelu na podstawie wartości użyteczności stanu zdrowia pochodzących z badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii. Nie odnotowano w treści analizy próby odnalezienia danych w tym zakresie specyficznych dla Polski.
- W oszacowaniach kosztów nie uwzględniono kwestii stosowania interwencji wnioskowanej w ramach programu lekowego – m.in. nie odniesiono się do procedur wykonywanych w ramach monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności terapii zgodnie z treścią uPL w oszacowaniach kosztów monitorowania stanu zdrowia.
- W toku prac analitycznych stwierdzono błąd w działaniu modelu, który potencjalnie może wpływać na wyniki analizy – szczegóły przedstawiono poniżej w sekcji „Walidacja modelu”.

Walidacja modelu:

Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację konwergencji i podjęto próbę walidacji zewnętrznej.

Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona przez twórców modelu globalnego oraz w ograniczonym zakresie na etapie dostosowywania modelu do warunków polskich. Zgodnie z opisem w analizie wszystkie wykryte błędy zostały poprawione.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przedstawił wyniki systematycznego wyszukiwania analiz ekonomicznych przeprowadzonego w dniach 22-23.07.2025 r. Odnaleziono 6 publikacji, względem których możliwe było porównanie wyników inkrementalnych uzyskanych w modelu wnioskodawcy (w przypadku publikacji Gomez Lumbreras 2023 nie było to możliwe ze względu na nieuwzględnienie ramienia SoC). Zestawiono jedynie wyniki zdrowotne, wyników kosztowych nie porównywano z uwagi na różnice w systemie finansowania świadczeń w poszczególnych krajach. W celu dokonania porównania dostosowano ustawienia modelu wnioskodawcy w zakresie horyzontu analizy, stopy dyskontowej oraz braku uwzględnienia maksymalnego czasu stosowania TZP. We wszystkich odnalezionych publikacjach TZP był interwencją skuteczniejszą niż SoC. W publikacji najbardziej zbliżonej pod względem BMI populacji docelowej (Fu 2025, Chiny, model decyzyjny, BMI średnio 34,5 kg/m²) uzyskano inkrementalny wynik zdrowotny [] niż w modelu wnioskodawcy. W przypadku pozostałych publikacji (NICE 2024, SMC 2024, Hwang 2025, Hoog 2025, Gupta 2025) uzyskano [] inkrementalne wyniki zdrowotne niż w modelu wnioskodawcy, ale dotyczyły one innych populacji docelowych niż uwzględniona w analizie podstawowej niniejsze AE i nie zostało wskazane, jakiej populacji docelowej dotyczą wyniki pochodzące z modelu wnioskodawcy wzięte do każdego z porównań.

W związku z nieodnalezieniem długoterminowych danych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących efektywności TZP, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej w tym zakresie. W analizie przedstawiono natomiast zestawienie wyników w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (udar niedokrwienny, udar krwotoczny, zawału mięśnia sercowego, zatrzymania akcji serca i/lub zgonu) u pacjentów leczonych TZP i SoC z okresu obserwacji wynoszącego do 12 miesięcy, pochodzących z retrospektywnego badania kohortowego z rzeczywistej praktyki klinicznej Wu 2025, z parametrami przyjętymi w modelu. Wyniki zestawienia mogą wskazywać na konserwatywność założeń przyjętych w modelu w tej kwestii.

W toku prac analitycy Agencji zidentyfikowali prawdopodobny błąd w działaniu modelu przejawiający się tym, że zaczynając od cyklu 30. w arkuszach „Tirzepatide 5mg Trace”, „Tirzepatide 10mg Trace” i „Tirzepatide 15mg Trace” oraz zaczynając od cyklu 27. w arkuszu „Diet and Exercise Trace” suma pacjentów z T2DM (kolumna P) i ze stanem przedcukrzycowym („Prediabetes”, kolumna V) przekracza liczbę pacjentów żyjących w danym cyklu (w niektórych cyklach nawet o ponad 50% początkowej liczebności modelowanej kohorty). Jest to niezgodne z opisanym w analizie założeniem modelu, że *normoglikemia, stan przedcukrzycowy i cukrzyca typu 2 są w modelu stanami wzajemnie wykluczającymi się* (AE wnioskodawcy, str. 32) i potencjalnie może mieć wpływ na wynik końcowy analizy.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający z zastrzeżeniem dotyczącym odnalezionego błędu w zakresie działania modelu opisanego powyżej.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia.

Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym (26 cykli leczenia, tj. 2 lata x 13 cykli 4-tygodniowych).

Struktura modelu

Wykorzystano model stworzony na potrzeby analizy ekonomicznej.

W scenariuszu istniejącym wszyscy chorzy z populacji docelowej stosują wyłącznie terapię standardową, tj. dietę i aktywność fizyczną (SOC). W scenariuszu nowym terapia standardowa skojarzona jest z farmakoterapią tirzepatydem.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego (części A i B).

Oszacowania oparto o następujące źródła:

- prognozy demograficzne opublikowane przez GUS na lata 2027-2028 (GUS 2023);
- rozkład osób z populacji ogólnej wg wskaźnika BMI na podstawie uśrednionych danych z dwóch źródeł: badanie epidemiologiczne WOBASZ II (Stepaniak 2016) oraz danych opublikowanych przez GUS (GUS 2020).
Aktualnie dane z obu tych źródeł mają charakter historyczny, gdyż dane widoczne w zestawieniu GUS, jak i inne doniesienia literaturowe wskazują, że częstość występowania choroby otyłościowej wzrastała i będzie wzrastać także w kolejnych latach. Dlatego też w pierwszym etapie oszacowań na podstawie wyników badania WOBASZ II oraz danych GUS określono częstość występowania choroby otyłościowej wg stanu na rok 2019, a następnie na podstawie danych GUS określono prognozowaną jej epidemiologię w kolejnych latach przy uwzględnieniu rosnącego trendu;
- częstość występowania czynników ryzyka wśród osób w wieku 18-26 oraz z BMI ≥ 35 obliczono na podstawie danych z polskiego badania epidemiologicznego: LIPIDOGRAM (Osadnik 2023, Studziński 2021, Jóźwiak 2020), opublikowanego raportu „Choroba otyłościowa – wyzwania społeczne, kliniczne i ekonomiczne” [Eli Lilly 2024] oraz danych z literatury zagranicznej (Bixler 1998, Bixler 2001, Lailler 2023, Schmitt 2021);
- częstość występowania czynników ryzyka wśród dorosłych z BMI ≥ 40 obliczono na podstawie danych epidemiologicznych dla Polski dostępnych w bazie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [ESC 2023], danych z portalu Statystyka NFZ [NFZ 2026], raportów NFZ o zdrowiu dot. otyłości [NFZ 2025a], cukrzycy [NFZ 2019] i depresji [NFZ 2025b], danych z literatury krajowej (Karpińska 2024, Kozłowska 2016, Lelonek 2026, Pankowska 2025, Jaskóła-Polkowska 2025, Rewiuk 2011) oraz danych z literatury zagranicznej (Bingol 2014, Isaac 2025, Islami 2011, Jansaker 2026, Koski 217, Heffron 2020, Nyberg 2026, Probst 2023, Tyrer 2020).

Ponadto przeprowadzono oszacowania alternatywne na potrzeby analizy wrażliwości z wykorzystaniem ww. źródeł.

Udziały w rynku

TZP nie będzie przejmował udziałów innych leków, ponieważ stanowi terapię dodaną do postępowania nefarmakologicznego (deficyt kaloryczny oraz zwiększona aktywność fizyczna)

Odsetek pacjentów stosujących TZP w scenariuszu nowym: [REDACTED]

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt leku wnioskowanego Mounjaro (TZP, źródło: wnioskodawca),
- pozostałe kategorie (źródło: obliczenia w AE wnioskodawcy):
 - krótkoterminowe koszty zdarzeń klinicznych,
 - długoterminowe koszty zdarzeń klinicznych,
 - koszty monitorowania stanu zdrowia,
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale „3.8. Koszty” w AE wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min-max)	II rok (zakres min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym ^	[REDACTED]	[REDACTED]

skrajne wartości dla populacji odnalezione w analizie BIA wnioskodawcy w tab. 12. Wnioskodawca nie wskazuje tych wartości jednoznacznie jako wariant minimalny i maksymalny.

* Liczba pacjentów otrzymujących TZP od maja 2025 do kwietnia 2026 r. Wartość ta może być nieznacznie zawyżona, gdyż w danym miesiącu jeden pacjent może stosować więcej niż jedną dawkę

§ Skumulowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie TZP w latach 2026-2027

^ Wnioskodawca nie wskazał jednoznacznie wartości populacji minimalnej i maksymalnej.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Koszty	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Wnioskowany lek	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń klinicznych długoterminowych	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń klinicznych krótkoterminowych	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie	[REDACTED]	[REDACTED]
Sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy		
Wnioskowany lek	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok
Leczenie zdarzeń klinicznych długoterminowych		
Leczenie zdarzeń klinicznych krótkoterminowych		
Monitorowanie		
Sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Wnioskowany lek		
Leczenie zdarzeń niepożądanych		
Leczenie zdarzeń klinicznych długoterminowych		
Leczenie zdarzeń klinicznych krótkoterminowych		
Monitorowanie		
Sumaryczne	129,8	423,9

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem TZP w populacji docelowej analizy wyniesie około 129,8 mln zł w roku 2027 oraz około 423,9 mln zł w roku 2028.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy

Wariant	Wydatki inkrementalne [mln zł]		Zmiana w stosunku do analizy podstawowej w horyzoncie 2-letnim [%]
	2027	2028	
Analiza podstawowa			-
B1			
B2			
C1			
C2			
E1			

Największy wpływ na wyniki analizy w horyzoncie 2-letnim ma przyjęcie

Wariantem minimalnym analizy, dla którego wydatki inkrementalne w 2-letnim horyzoncie czasowym są najniższe,

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie prawidłowe, należy jednak mieć na uwadze wykorzystanie źródeł zagranicznych. Oszacowania populacji docelowej przeprowadzone przez eksperta klinicznego ankietowany przez Agencję są zbliżone do oszacowań wnioskodawcy. Ekspert podaje przedział od 4 400 do 16 000 pacjentów na rok.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana terapia ma charakter addytywny (skojarzenie z postępowaniem niefarmakologicznym), nie następuje przejmowanie udziałów rynkowych innych leków
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	j.w.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK/?	Należy mieć na uwadze, że wnioskowany lek nie był dotychczas refundowany, jednak jest dostępny w sprzedaży w aptekach. Dane dot. liczby pacjentów z chorobą otyłościową z ostatnich kilku lat wskazują na gwałtownie rosnący trend w liczbie rozpoznaw tej jednostki chorobowej, może się to przełożyć na szybszy niż przewidywany przez wnioskodawcę wzrost liczby pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie wielokierunkowych analiz wrażliwości.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analiza zawiera pewne ograniczenia metodologiczne, które należy mieć na uwadze interpretując jej wyniki.

Najistotniejszym ograniczeniem jest metodyka oszacowania populacji docelowej, którą oszacowano na podstawie kilku źródeł danych (w tym raportu dot. choroby otyłościowej opracowanego przez wnioskodawcę), co wpływa na niepewność końcowych oszacowań. W szczególności niepewność oszacowań dotyczy odsetka chorych z czynnikami ryzyka w obu podgrupach populacji docelowej, do oszacowania których wykorzystano także zagraniczne źródła danych, jak również konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń.

Do określenia rozpowszechnienia TZP przyjęto, że w przypadku jego refundacji, lek ten będą stosować wykorzystując środki publiczne (w ramach tejże refundacji) tylko chorzy aktualnie korzystający z zasobów opieki zdrowotnej w ramach POZ lub AOS. Docelowe rozpowszechnienie w tej grupie chorych określono na podstawie zagranicznego raportu HTA (liraglutyd, raport oceniony przez agencję NICE) oraz dodatkowego założenia.

Rozkład docelowych dawek TZP określono na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego, dotyczących sprzedaży tego leku na rynku prywatnym. [redacted]. Ponadto do wyznaczenia rozkładu dawek na podstawie tych danych konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń.

Dane dotyczące czasu trwania / przerywania leczenia TPZ oraz wartości kategorii kosztowych innych niż koszt TZP przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. Z tego względu wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.

Wyżej wymienione ograniczenia sformułował również wnioskodawca, ale Agencja podziela stanowisko wnioskodawcy w zakresie wskazanych przez niego ograniczeń i uznaje je za istotne.

Należy zwrócić uwagę również na inne aspekty związane z potencjalnym wzrostem populacji docelowej programu.

Realizacja programu może generować efekt „epidemiologiczny”, tj. następstwem wdrożenia programu może być wzrost liczby diagnozowanych pacjentów, większe zainteresowanie leczeniem oraz ujawnienie „ukrytego popytu”, a co za tym idzie wzrost obciążenia dla płatnika. W BIA wnioskodawcy stwierdzono, że „jak wskazują dostępne dane publiczne, w przypadku osób z chorobą otyłościową tylko część chorych korzysta z opieki zdrowotnej w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych. Szacując rozpowszechnienie TZP w przypadku jego refundacji założono, że tylko tacy chorzy będą stosować ten lek w ramach refundacji. O ile takie założenie wydaje się poprawne, o tyle nie można jednoznacznie przewidzieć, jak zachowają się chorzy w sytuacji, w której pojawi się dla nich refundowana opcja terapeutyczna o udowodnionej skuteczności. Możliwe jest, że liczba takich chorych zwiększy się”. Ze względu na brak efektu substytucji terapii oraz dużą liczebność populacji docelowej, obciążenie budżetu ma charakter addytywny i może ulec dalszemu zwiększeniu wskutek ujawnienia niezaspokojonego zapotrzebowania.

Dane pozyskane z baz własnych Agencji wskazują na gwałtownie rosnący trend w liczbie zachorowań na chorobę otyłościową (rozpoznanie wg kodu ICD-10). Liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby otyłościowej (ICD-10 E.66) oraz liczba udzielanych świadczeń POZ i/lub AOS udzielanych pacjentom z rozpoznaniem E.66 rośnie z roku na rok, co wpłynie prawdopodobnie na powiększenie populacji docelowej w nadchodzących latach.

Wątpliwości dotyczące populacji pacjentów stosujących dotychczas leki z grupy „252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1”, tj. czy będą pacjenci, którzy będą migrować z ww. terapii na terapię tirzepatydem, ze względu na częściowe pokrywanie się wskazań terapeutycznych, co w konsekwencji zwiększy populację docelową dla tirzepatyd.

Warto nadmienić, że przedmiotowy program jest nowym program leczenia choroby otyłościowej i z uwagi na brak wcześniejszych doświadczeń wdrożeniowych w warunkach krajowych, realizacja programu wiąże się z trudnymi do oszacowania skutkami w zakresie potencjalnych kosztów dla płatnika.

W praktyce klinicznej część chorych (dotyczy tylko w wieku 18-26 oraz BMI ≥ 40) może spełniać kryteria włączenia zarówno do populacji A jak i B, jednak wnioskodawca nie odnalazł danych które pozwoliłyby na oszacowanie liczebności takiej części wspólnej.

Ponadto zidentyfikowano nw. ograniczenia metodologiczne:

- Rozkład osób z populacji ogólnej wg wskaźnika BMI określono na podstawie dwóch źródeł: badanie epidemiologiczne WOBASZ II (Stepaniak 2016) oraz danych opublikowanych przez GUS (GUS 2020). aktualnie dane z obu tych źródeł mają charakter historyczny;
- W scenariuszu nowym analizy założono, że lek w ramach refundacji będą stosować wyłącznie pacjenci korzystający ze świadczeń finansowanych ze środków publicznych, w efekcie pominięto: pacjentów leczonych prywatnie (np. wizyty komercyjne), pacjentów dotychczas samofinansujących terapię, potencjalne przesunięcia między sektorem prywatnym a publicznym po refundacji. Konsekwencją takiego podejścia może być niedoszacowanie liczby pacjentów, a co za tym idzie niedoszacowania całkowitych kosztów refundacji;
- Wnioskodawca nie wskazał jednoznacznie wartości populacji minimalnej i maksymalnej w analizie, choć w analizie wrażliwości prezentuje wyniki dla wariantów minimalnego i maksymalnego, w których wydatki inkrementalne płatnika są najniższe i najwyższe;
- Do określenia czasu trwania terapii wykorzystano dane z randomizowanego badania klinicznego, dyskusyjne pozostaje, czy w warunkach rzeczywistych, tj. leczenia w ramach programu lekowego, te wartości nie ulegną zmianie. Wartości tych nie walidowano zestawiając np. z wartościami z badań RWE. Jest to jeden z kluczowych parametrów wpływających na wyniki analizy, poza liczebnością populacji oraz rozpowszechnieniem. Im mniejszy / większy odsetek pacjentów przerywających leczenie, tym większe / niższe będą koszty stosowanej terapii;
- Docelowy rozkład dawek podtrzymujących TZP oparto o dane otrzymane od wnioskodawcy, były to dane dotyczące sprzedaży poszczególnych dawek preparatu Mounjaro (dane w postaci liczby pacjentów stosujących poszczególne dawki) na rynku komercyjnym w Polsce. Informacje o podziale dawek dla wskazań rejestracyjnych nie były dostępne, ale przyjęto, że dane te będą właściwe do wykorzystania w oszacowaniach dla populacji docelowej niniejszej analizy, co stanowi założenie nieadekwatne do analizowanego problemu, gdyż tirzepatyd jest również stosowany w cukrzycy typu 2, gdzie zalecane dawki podtrzymujące to 5 mg i 10 mg;

- W BIA nie uwzględniono kosztów konsultacji z dietetykiem, psychologiem i fizjoterapeutą przewidzianych w programie lekowym („co 3 miesiące lub wg potrzeb [...]” – pkt 3 w części A i B programu lekowego). Dodatkowo w części B programu figuruje zapis o konsultacji „z innym specjalistą stosownie do indywidualnych potrzeb pacjenta” – ten aspekt również pominięto w analizie wnioskodawcy. Brak uwzględnienia ww. kosztów może skutkować niedoszacowaniem kosztów realizacji wnioskowanego programu lekowego.

Informację o potrzebie ww. konsultacji zawarto w części wstępnej programu lekowego: „Pacjent leczony w ramach programu powinien mieć zapewniony dostęp do konsultacji z dietetykiem w celu opracowania programu żywieniowego odpowiedniego do indywidualnych potrzeb oraz weryfikacji nawyków żywieniowych, konsultacji psychologicznych oraz wsparcia fizjoterapeuty”, co znalazło odzwierciedlenie w zapisach programu

- W analizie nie odniesiono się również do zapisu „Przed wdrożeniem leczenia farmakologicznego interdyscyplinarny zespół specjalistów musi opracować dla każdego pacjenta indywidualne zalecenia żywieniowe oraz dotyczące aktywności fizycznej dostosowanej do aktualnego stanu pacjenta”;
- Brak wyodrębnionych wyników dla populacji pacjentów z części A i z części B programu lekowego; wyniki zaprezentowano łącznie dla całej populacji objętej programem;
- Wnioskodawca nie wyznaczył podstawy limitu w grupie limitowej

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi Agencji:

- 1) Potrzeba ujednolicenia niespójnych interwałów czasowych (tygodnie vs miesiące) w kryteriach wykluczenia i monitorowaniu skuteczności terapii;
- 2) W programie leczenie tirzepatydem może trwać maksymalnie 2 lata. W związku z ryzykiem ponownego przyrostu masy ciała po odstawieniu leku (efekt „jojo” wykazany m. in. w badaniu SURMOUNT-4) istnieje potrzeba wdrożenia prewencji wtórnej nawrotu choroby;
- 3) Ze względu na wspomniany interdyscyplinarny charakter programu jego wdrożenie będzie wymagać zaangażowania specjalistów z wielu dziedzin medycyny oraz sprawnej koordynacji ich działań w celu efektywnej realizacji programu.
- 4) Zidentyfikowano różnice w treści pkt 1) w sekcji „2. Kryteria wyłączenia z programu” pomiędzy częścią A i częścią B programu lekowego.

W części A. wskazano, że „Leczenie należy przerwać po: a) 12 tygodniach leczenia (*zakończenie fazy dostosowywania dawki*), [...]” natomiast w części B, brak jest sformułowania „(*zakończenie fazy dostosowywania dawki*)”.

Zapis o „12 tygodniach leczenia (*zakończenie fazy dostosowywania dawki*)” w tym punkcie z części A programu budzi wątpliwości, bowiem sugeruje, że faza dostosowywania dawki trwa 12 tygodni, tymczasem zgodnie z ChPL Mounjaro do końca 12 tyg. pacjent może przyjmować dawkę 7,5 mg, a nie jest to maksymalna dawka podtrzymująca (zalecane w ChPL dawki podtrzymujące to 5 mg, 10 mg i 15 mg). Ponadto, w ChPL Mounjaro sprecyzowano schemat eskalacji dawkowania: „Początkowa dawka tirzepatydu wynosi 2,5 mg raz w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 5 mg raz w tygodniu. Po upływie co najmniej 4 tygodni leczenia aktualnie stosowaną dawką można zwiększać dawkę w przyrostach co 2,5 mg, jeśli zajdzie taka potrzeba”. W związku z powyższym należałoby rozważyć zapis „od ustalenia dawki”.

- 5) Wątpliwości budzi przyjęcie czasu trwania terapii w programie na poziomie 2 lat. Co prawda ChPL dla Mounjaro nie określa czasu leczenia, ale wyniki badania rejestracyjnego SURMOUNT-1 obejmowały okres 72 tyg. (tj. ca. 1,5 roku; populacja ogólna) lub 176 tyg. (tj. ca. 3,5 roku; pacjenci ze stanem przedcukrzycowym). Natomiast polskie wytyczne PTLO 2024 wskazują, że leczenie powinno trwać optymalnie ≥ 12 miesięcy i należy je dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Uwagi przekazane przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych:

Dr hab. n. med. Mariusz Wyleźół - Prezes Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości

- 1) warto rozważyć zmianę nazwy części A z „młodych dorosłych” na nazwę opartą na ryzyku klinicznym, ponieważ samo kryterium wieku 18-26 lat ma arbitralny charakter i wymaga uzasadnienia, dlatego przyjęto właśnie taki przedział wiekowy;
- 2) należy rozważyć bardziej elastyczne kryteria kontynuacji leczenia, które uwzględnią także poprawę powikłań, funkcji i możliwości wykonania diagnostyki lub zabiegu, a nie tylko procentową redukcję masy ciała, która może prowadzić do zbyt szybkiej i niekoniecznej eskalacji dawki, częstszego występowania zdarzeń niepożądanych, wydaje się zasadne, aby wprowadzić alternatywną ocenę skuteczności leczenia opartą na wytycznych PTLO, tzn. redukcji masy ciała wynoszącej powyżej 0,5 kg/tydzień prowadzonego leczenia;
- 3) konieczne jest określenie strategii dalszego leczenia chorych włączonych do programu po zakończeniu okresu uwzględnionego w programie;
- 4) program powinien obejmować obowiązkowy rejestr wyników klinicznych i działań niepożądanych oraz ocenę efektów po zakończeniu leczenia;
- 5) program nie powinien zastępować chirurgii metabolicznej/bariatrycznej; powinien być z nią zintegrowany jako leczenie alternatywne, pomostowe lub uzupełniające;
- 6) stwierdzenie: „Choroba otyłościowa jest wynikiem niewłaściwych nawyków żywieniowych zapoczątkowanych często w okresie dzieciństwa i dojrzewania oraz ograniczonej aktywności, które skutkują stałym, długotrwałym dodatnim bilansem energetycznym.” ma dyskryminujący charakter i wkomponowuje się w nieuprawnioną stygmatyzację chorych na otyłość. Badanie naukowe wyraźnie wskazują na fakt, że choroba otyłościowa ma charakter biologiczny i polega na zaburzeniach neurohormonalnej regulacji spożycia pokarmów;
- 7) stwierdzenie: „...niewłaściwych zachowań ...” nie ma charakteru medycznego, jest nieprecyzyjne i stygmatyzujące, możemy mówić o „właściwych wyborach żywieniowych”, „przywróceniu zdrowych relacji z jedzeniem”, ale nie o „niewłaściwym zachowaniu”;

- 8) biorąc pod uwagę odpowiedzialność poszczególnych lekarzy, czy też zespołów lekarskich prowadzących leczenie za skuteczność i bezpieczeństwo tego leczenia zapis: „Kwalifikacja do leczenia oraz monitorowanie skuteczności terapii dokonywana jest przez Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Choroby Otyłościowej powołany przez Prezesa NFZ” wymaga istotnego doprecyzowania organizacyjnego;
- 9) niezrozumiały jest zapis: „...ustalonego w badaniu kalorymetrycznym zapotrzebowania lub w przypadku braku możliwości wykonania ww. badania co najmniej 750- 1000 kcal/dzień, jako element poradnictwa żywieniowego...” odnośnie podanych wartości kcal, mianowicie czy chodzi o deficyt, czy też górny limit spożycia;
- 10) zapis dotyczący „ostrego zespołu wieńcowego” wymaga doprecyzowania, ponieważ aktywny ostry zespół wieńcowy co do zasady nie będzie właściwym momentem do rozpoczynania farmakoterapii choroby otyłościowej. Prawdopodobnie chodzi o pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym lub z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie.;
- 11) „konieczność wykonania pilnej diagnostyki obrazowej” też nie będzie wskazaniem do włączenia farmakoterapii otyłości, rozumiem, że chodzi generalnie o diagnostykę obrazową w grupie chorych z najbardziej zaawansowanymi postaciami choroby otyłościowej.

Odpowiedź Agencji na dodatkowe pytanie Ministra Zdrowia:

Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o weryfikację zgodności z wynikami badania klinicznego kryteriów zakończenia leczenia (odsetek utraty masy ciała).

Agencja poddała analizie zapisy programu lekowego oraz wyniki badania klinicznego SURMOUNT-1 oceniającego tirzepatyd.

Można uznać, że w programie lekowym zachowano trend wyników obserwowanych w ww. badaniu klinicznym, jednak nie są one w pełni zgodne z wartościami uzyskanymi w badaniu (dla dawek 10 mg i 15 mg; tabela poniżej), bowiem wartości w programie są niższe o co najmniej 2 p.p. wyników uzyskanych w badaniu RCT (dla dawek 10 mg i 15 mg; tabela poniżej). Niezależnie od wyników osiągniętych w badaniu SURMOUNT-1 warto wskazać na potencjalną niepewność korzyści, które byłyby osiągnięte przez pacjentów w programie lekowym, m.in.: ze względu na odmienny horyzont czasu trwania terapii w badaniu i w programie jak i odmiennie charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniu i pacjentów kwalifikowanych do programu.

W badaniu stosowano również dawkę 5 mg, jednak skuteczność tej dawki była w większości interwałów czasowych niższa od zdefiniowanych progów w programie.

Należy podkreślić, że wyniki dotyczące utraty masy ciała odnoszą się do całej populacji włączonej do badania.

Tabela 57. Zestawienie progów wyłączenia z programu lekowego oraz wyników z badania SURMOUNT-1 - redukcja BMI [%]

Tydzień	Minimalna redukcja masy ciała		Wyniki w badaniu SURMOUNT-1 (populacja łączna)*		
	Część A programu lekowego	Część B programu lekowego	15 mg	10 mg	5 mg
12.	6%^	5%^	-8,5%#	-8,8%#	-7,8%#
24.	12%	10%	-14,8%	-14,3%	-11,8%
36.	16%	12,5%	-18,5%	-17,4%	-13,7%
48.	18%	15%	-20,6%	-19,4%	-15,0%
60.	19%	17,5%	-22,0%	-20,9%	-15,9%
72.	20%	20%	-22,5%	-21,4%	-16,0%
84.	Co najmniej utrzymanie masy ciała osiągniętej w 18 mies. [78 tyg.]	Nieutrzymanie masy ciała osiągniętej w 72 tyg.	Brak wyników dla tak zdefiniowanego progu		
-	-	Osiągnięcie masy ciała, która umożliwia wykonanie diagnostyki obrazowej lub zabiegu operacyjnego (w tym operacji bariatrycznej), które były niemożliwe na początku leczenia farmakologicznego	-22,9%§	-19,9%§	-15,4%§

*wartości odczytane z wykresu;

#12 tygodni licząc od przyjęcia pierwszej dawki leku. W programie lekowym nie jest jasne, czy 12 tygodni liczone jest od pierwszej dawki leku czy od ustalenia dawki.

^ w programie lekowym 12 tygodni odnosi się do „zakończenia fazy dostosowywania dawki”

§ dla 176. tygodnia (3,5 roku) u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania tirzepatytu (Mounjaro) w leczeniu choroby otyłościowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.06.2026 r. przy zastosowaniu Mounjaro, tirzepatide. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wykazaną w dostępnych badaniach klinicznych skuteczność. We wszystkich rekomendacjach stosowanie tirzepatytu ma stanowić uzupełnienie postępowania do diety niskokalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej, dodatkowo w dwóch dokumentach rekomendowane wskazanie zawiera ograniczenie do co najmniej jednej choroby współistniejącej (SMC 2024 i NICE 2026) oraz w dwóch ograniczenie o początkowym BMI wynoszącym ≥ 35 kg/m² (NICE 2026 i HAS 2025; w SMC 2024 ograniczenie BMI wynosi ≥ 30 kg/m²). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne dla tirzepatytu w leczeniu choroby otyłościowej

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
SMC 2024	W celu kontroli masy ciała, w tym w celu jej zmniejszenia i utrzymania, jako uzupełnienie diety niskokalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej u osób dorosłych, u których początkowy wskaźnik masy ciała (BMI) wynosi ≥ 30 kg/m ² w przypadku występowania co najmniej jednego schorzenia współistniejącego związanego z nadwagą (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, OSA, choroby układu krążenia, PDM lub T2DM)	Rekomendacja pozytywna Ograniczenie SMC: do stosowania u osób dorosłych z BMI ≥ 30 kg/m ² * i co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z wagą. *niższa wartość odcięcia BMI może być bardziej odpowiednia dla członków mniejszości etnicznych, o których wiadomo, że są w grupie takiego samego ryzyka skutków otyłości przy niższym BMI jak populacja biała. W badaniach fazy III tirzepatyd stosowany w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi wiązał się ze znaczną redukcją masy ciała w porównaniu z placebo u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m ² (otyłość) lub ≥ 27 kg/m ² do < 30 kg/m ² (nadwaga) przy występowaniu co najmniej jednego współistniejącego schorzenia związanego z masą ciała.
NICE 2026	W leczeniu nadwagi i otyłości, w połączeniu z dietą niskokaloryczną i zwiększoną aktywnością fizyczną, u osób dorosłych, wyłącznie jeśli mają one: - początkowe BMI wynoszące co najmniej 35 kg/m ² oraz - co najmniej 1 chorobę współistniejącą związaną z nadwagą. (W przypadku osób pochodzących z Azji Południowej, Chin, innych krajów azjatyckich, Bliskiego Wschodu, Afryki Subsaharyjskiej lub regionu afrokaraibskiego należy stosować niższy próg BMI (zwykle obniżony o 2,5 kg/m ²).)	Rekomendacja pozytywna Tirzepatyd zaleca się jako opcję w leczeniu nadwagi i otyłości u osób dorosłych, w połączeniu z dietą niskokaloryczną i zwiększoną aktywnością fizyczną, wyłącznie w przypadku, gdy osoby te: - mają wyjściowy wskaźnik masy ciała (BMI) wynoszący co najmniej 35 kg/m ² oraz - co najmniej jedno schorzenie współistniejące związane z nadwagą oraz - producent zapewnia dostęp do leku zgodnie z umową handlową. W przypadku osób pochodzących z Azji Południowej, Chin, innych krajów azjatyckich, Bliskiego Wschodu, Afryki Subsaharyjskiej lub regionu afrokaraibskiego należy stosować niższy próg BMI (zwykle obniżony o 2,5 kg/m ²). Jeśli po 6 miesiącach stosowania najwyższej tolerowanej dawki utrata masy ciała wyniosła mniej niż 5% masy wyjściowej, należy podjąć decyzję o kontynuacji leczenia, biorąc pod uwagę korzyści i ryzyko związane z leczeniem dla danej osoby. W przypadku populacji docelowej firmy wskaźniki ICER uwzględniające wszystkie preferowane przez komisję założenia oraz odpowiednie scenariusze dla tirzepatytu w porównaniu z dietą i aktywnością fizyczną oraz z semaglutylem przekraczały dopuszczalny poziom ICER. Wskaźniki ICER dla tirzepatytu u osób dorosłych z BMI wynoszącym co najmniej 35 kg/m ² i co najmniej jednym schorzeniem współistniejącym związanym z nadwagą mogą znajdować się poniżej lub w granicach dopuszczalnego poziomu ICER.
HAS 2025	W połączeniu z dietą niskokaloryczną i zwiększoną aktywnością fizyczną w celu kontroli masy ciała, w tym w celu utraty i utrzymania masy ciała, u osób dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 35 kg/m ² , w przypadku niepowodzenia prawidłowo	Wydano pozytywną opinię w sprawie refundacji wyłącznie w połączeniu z dietą niskokaloryczną i zwiększoną aktywnością fizyczną w celu kontroli masy ciała, w tym w celu utraty i utrzymania masy ciała, u osób dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 35 kg/m ² , w przypadku niepowodzenia prawidłowo przeprowadzonego leczenia żywieniowego ($< 5\%$ utraty masy ciała po sześciu miesiącach).

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	przeprowadzonego leczenia żywieniowego (<5% utraty masy ciała po sześciu miesiącach).	Wydano negatywną opinię w sprawie refundacji w pozostałych sytuacjach objętych wskazaniem zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. <u>Korzyści kliniczne:</u> - istotne - wyłącznie w połączeniu z dietą o obniżonej kaloryczności i zwiększoną aktywnością fizyczną w celu kontroli masy ciała, w tym utraty masy ciała i utrzymania masy ciała, u osób dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ w przypadku nieskuteczności prawidłowo prowadzonego leczenia żywieniowego (<5% utraty masy ciała po sześciu miesiącach). - niewystarczające aby uzasadnić finansowanie publiczne w innych sytuacjach objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. <u>Dodana korzyść kliniczna:</u> Rozważając dostępne wyniki badań klinicznych, w oczekiwaniu na wyniki dotyczące punktów końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego w badaniu SURMOUNT-MMO, Komitet uważa, że MOUNJARO (tirzepatyd) zapewnia niewielką wartość dodaną kliniczną (CAV IV), podobnie jak WEGOVY (semaglutyd), w ścieżce opieki nad dorosłymi pacjentami z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) $>35 \text{ kg/m}^2$ w przypadku niepowodzenia prawidłowo prowadzonego leczenia żywieniowego (<5% utraty masy ciała po 6 miesiącach) oraz jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i aktywności fizycznej.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego (deepl.com)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 59. Warunki finansowania leku Mounjaro ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?*	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie			
Belgia	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg)	Nie			
Bułgaria	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg)	Nie			
Chorwacja	Tak	Nie			
Cypr	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg)	Nie			
Czechy	Tak (dawka 5 mg)	Nie			
Dania	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg)	Nie			
Estonia	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg)	Nie			
Finlandia	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg)	Nie			
Francja	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg)	Nie			
Grecja	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg)	Nie			
Hiszpania	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg)	Nie			
Holandia	Tak	Tak	                 	             	            
Irlandia	Nie	nd			
Islandia	Nie	nd			
Liechtenstein	Nie	nd			
Litwa	Tak	Nie			
Luksemburg	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg)	Nie			
Łotwa	Tak (dawki 5 mg, 7,5 mg, 10 mg)	Nie			

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?*	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Malta	Nie	nd			
Niemcy	Tak	Tak			
Norwegia	Tak	Nie			
Portugalia	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg)	Nie			
Rumunia	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg)	Nie			
Słowacja	Tak (dawka 5 mg)	Nie			
Słowenia	Tak	Nie			
Szwajcaria	Nie	nd			
Szwecja	Tak (dawki 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg)	Nie			
Węgry	Tak (dawka 5 mg)	Nie			
Włochy	Tak	Tak			

* jeśli w danym kraju w obrocie nie są dostępne wszystkie wnioskowane dawki, w nawiasie podano dostępne w danym kraju dawki

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (na dzień złożenia wniosku) Mounjaro jest finansowany w trzech krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) w [REDAKTOWANO] w Holandii [REDAKTOWANO]. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych [REDAKTOWANO]. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza kliniczna	Analiza kliniczna. Tirzepatyd (Mounjaro) w leczeniu pacjentów z chorobą otyłościową. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków, 2026
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na budżet. Tirzepatyd (Mounjaro) w leczeniu pacjentów z chorobą otyłościową. Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2026
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego. Tirzepatyd (Mounjaro) w leczeniu pacjentów z chorobą otyłościową. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków, 2026
Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna. Tirzepatyd (Mounjaro) w leczeniu pacjentów z chorobą otyłościową. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2026

Badania pierwotne i wtórne⁵

Franco 2025 [§]	Franco JVA, Guo Y, Varela LB, et al. Tirzepatide for adults living with obesity. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2025 Oct 30;10(10):CD016018. doi: 10.1002/14651858.CD016018
SURMOUNT-1, Jastreboff 2022 (publikacja główna)*	Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. <i>New England Journal of Medicine</i> 2022: 387(3):205–216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
SURMOUNT-3, Wadden 2023 (publikacja główna)^	Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. <i>Nature Medicine</i> 2023: 29(11):2909–2918. DOI: 10.1038/s41591-023-02597-w
SURMOUNT-4	Horn DB, Linetzky B, Davies MJ, et al. Cardiometabolic Parameter Change by Weight Regain on Tirzepatide Withdrawal in Adults With Obesity A Post Hoc Analysis of the SURMOUNT-4 Trial. <i>JAMA Intern Med.</i> 2026;186(2):157-167. doi:10.1001/jamainternmed.2025.6112
SURMOUNT-OSA, Malhorta 2024 (publikacja główna)#	Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. <i>New England Journal of Medicine</i> 2024: 391(13):1193–1205. DOI: 10.1056/NEJMoa2404881
Wu 2025	Wu J-Y, Chen C-C, Ling Tu W, et al. Clinical Impact of Tirzepatide on Patients With OSA and Obesity. <i>CHEST</i> 2025: 168(3):785–796. DOI: 10.1016/j.chest.2025.03.030

Rekomendacje kliniczne

ADA 2026	American Diabetes Association Professional Practice Committee for Obesity. Pharmacologic Treatment of Obesity in Adults: Standards of Care in Overweight and Obesity. <i>Diabetes, Obesity, and Cardiometabolic CARE</i> 2026;1:5–36. https://diabetesjournals.org/docm-care/article/1/1/5/164233/Pharmacologic-Treatment-of-Obesity-in-Adults
CMAJ 2025	Pedersen SD, Manjoo P, Satya D, et al. Pharmacotherapy for obesity management in adults: 2025 clinical practice guideline update. <i>CMAJ</i> 2025 August 11;197:E797-809. doi: 10.1503/cmaj.250502
EASO 2026	Ciudin, A., Baker, J.L., Belančić, A. et al. Framework for the pharmacological treatment of obesity and its complications from the European Association for the Study of Obesity (EASO): 2026 update. <i>Nat Med</i> (2026) https://doi.org/10.1038/s41591-026-04397-4 & https://easo.org/algorithm-2-0/
KLRWP i PTLO 2025	Olszanecka-Glinianowicz M, Tomiak E. Błaszczyk H, Jankowska-Zduńczyk A, Tomasik T. Zalecenia dotyczące rozpoznawania otyłości i postępowania u dorosłych oraz dzieci chorych na otyłość w praktyce lekarza rodzinnego. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością (2025). Suplement do "Lekarza Rodzinnego" nr 5/2025. https://klrwp.pl/informacje/zalecenia-dotyczace-rozpoznawania-otylosci-i-postepowania-u-doroslych-oraz-dzieci-chorych-na-otylosc-w-praktyce-lekarza-rodzinnego
NICE 2026	Overweight and obesity management (NG246). NICE guideline. Published: 14 January 2025, Last updated: 8 January 2026 https://www.nice.org.uk/guidance/ng246
PTLO 2024	Bąk-Sosnowska M, Białkowska M, Bogdański P, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2024 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. <i>Med. Prakt. wyd. specj.; wrzesień 2024</i> : 1–116. https://ptlo.org.pl/aktualnosci/258-zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_otylosc_2024_stanowisko_polskiego_towarzystwa_leczenia_otylosci

Rekomendacje finansowe

HAS 2025	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3776029/en/mounjaro-tirzepatide-weight
NICE 2025	https://www.nice.org.uk/guidance/ta1026
SMC 2024	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tirzepatide-mounjaro-obesity-full-smc2653/

Pozostałe publikacje

Bingol 2013	Bingol Z, Sagcan G, Okumus G, Kiyan E. (2013) Frequency and predictors of obesity hypoventilation syndrome in morbidly obese (BMI ≥40) patients with obstructive sleep apnea syndrome. <i>Eur Respir J</i> 42(Suppl 57):P4026.
Bixler 1998	Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. (1998) Effects of Age on Sleep Apnea in Men: I. Prevalence and Severity. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 157(1):144–148.

- Bixler 2001 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. (2001) Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Women. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163(3):608–613.
- ChPL Mounjaro Charakterystyka Produktu Leczniczego Mounjaro (02.2026)
- Eli Lilly 2024 Eli Lilly Polska Sp. z o.o. (2024) Choroba otyłościowa – wyzwania społeczne, kliniczne i ekonomiczne. Dostęp: https://zdrowie.pap.pl/sites/default/files/2024/10/PL_Lilly_Poland_Systemic_report___Obesity.pdf.
- EMA 2016 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management_en.pdf
- EMA 2026 https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/mounjaro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf [dostęp: 27.05.2026]
- ESC 2023. European Society of Cardiology. Cardiovascular disease morbidity database. Dostęp: <https://eatlas.escardio.org/Data/Cardiovascular-disease-morbidity>.
- FDA Zepbound label <https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/ui/spl-summaries/criteria/523545>
- GUS 2020 GUS. Odsetek osób w wieku powyżej 15 lat według indeksu masy ciała (BMI). Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/odsetek-osob-w-wieku-powyzej-15-lat-wedlug-indeksu-masy-ciala-bmi,23,1.html>.
- GUS 2020 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/odsetek-osob-w-wieku-powyzej-15-lat-wedlug-indeksu-masy-ciala-bmi,23,1.html> [dostęp: 09.06.2026]
- GUS 2023 GUS. Prognoza ludności na lata 2023-2060. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2023-2060,11,1.html>.
- Heffron 2020 Heffron SP, Dwivedi A, Rockman CB, Xia Y, Guo Y, Zhong J, Berger JS. (2020) Body mass index and peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 292:31–36.
- Isaac 2025 Isaac B, Alexander C, John R, Barney A, Thangakunam B, Christopher DJ. (2025) Prevalence and predictors of obesity hypoventilation syndrome in an Indian cohort with obstructive sleep apnea. *Sci Rep* 15(1):23474.
- Islami 2011 Islami F, Mańczuk M, Vedanthan R, Vatten L, Polewczyk A, Fuster V, Boffetta P, Zatoński WA. (2011) A cross-sectional study of cardiovascular disease and associated factors. *Ann Agric Environ Med* 18(2):255–259.
- Jansåker 2026 Jansåker F, Li X, Stenberg H, Sundquist K, Forsberg P-O. (2026) Risk factors for erysipelas and cellulitis: A national cohort study. *Next Research* 5:101279.
- Jaskóła-Polkowska 2025 Jaskóła-Polkowska DM, Blok K, Skibińska A, Chciałowski A. (2025) Recurrent Erysipelas: Clinical Challenges and Strategies for Prevention—A Narrative Literature Review. *Biomedicines* 13(10):2448.
- Jóźwiak 2020 Jóźwiak JJ, Studziński K, Tomasik T, Windak A, Mastej M, Catapano AL, Ray KK, Mikhailidis DP, Toth PP, Howard G, Lip GYH, Tomaszewski M, Charchar FJ, Sattar N, Williams B, et al. (2020) The prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease among primary care patients in Poland: results from the LIPIDOGram2015 study. *Atheroscler Suppl* 42:e15–e24.
- Koski 2017 Koski M, Naukkarinen H. (2017) The Relationship between Depression and Severe Obesity: A Case-Control Study. *OJPsych* 07(04):276–293.
- Kozłowska 2016 Kozłowska D, Myśliwiec H, Kiluk P, Baran A, Milewska AJ, Flisiak I. (2016) Clinical and epidemiological assessment of patients hospitalized for primary and recurrent erysipelas. *Przegl Epidemiol* 70(4):575–584.
- Lailler 2023 Lailler G, Fuentes S, Kab S, Piffaretti C, Guion M, Czernichow S, Cosson E, Fosse-Edorh S. (2023) Prevalence and risk factors associated with prediabetes and undiagnosed diabetes in France: The national CONSTANCES cohort. *Diabetes Epidemiology and Management* 10:100121.
- Lelonek 2026 Lelonek M, Nessler JM, Bohdan M, Hryniewiecki T, Władysław M, Nieszczyński G, Ceglowska U, Hałgas K, Śmigłowska A, Wiśniewska A, Siniarski A. (2026) Heart failure in Poland: Epidemiology, hospitalizations, and trends from 2014 to 2021. *Adv Clin Exp Med* 35(4):611–619.
- NFZ 2019. NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca>.
- NFZ 2025a. NFZ o zdrowiu. Otyłość i jej konsekwencje. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/otylosc>.
- NFZ 2025b NFZ o zdrowiu. Depresja. NFZ Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja>.
- NFZ 2026. Statystyka NFZ. Świadczenia JGP. NFZ Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>.
- Nyberg 2026 Nyberg ST, Frank P, Ahmadi-Abhari S, Pentti J, Vahtera J, Ervasti J, Suominen SB, Strandberg TE, Sipilä PN, Meri S, Sattar N, Kivimäki M. (2026) Adult obesity and risk of severe infections: a multicohort study with global burden estimates. *The Lancet* 407(10532):951–962.
- Osadnik 2023 Osadnik T, Nowak D, Osadnik K, Gierlotka M, Windak A, Tomasik T, Mastej M, Łabuz-Roszak B, Jóźwiak K, Lip GYH, Mikhailidis DP, Toth PP, Sattar N, Goławski M, Jóźwiak J, et al. (2023) Association of body mass index and long-term mortality in patients from nationwide LIPIDOGram 2004–2015 cohort studies: no obesity paradox? *Cardiovascular Diabetology* 22(1):323.
- Pankowska 2025 Pankowska A, Kotłęga D, Ryterska K, Gutowska I, Ziętek M, Szczuko M. (2025) Bariatric Patient Profiles After RYGB and SG Surgery: A 24-Month Observation of Metabolic Changes and Qualitative Malnutrition. *Nutrients* 17(17):2857.
- Probst 2023 Probst S, Saini C, Gschwind G, Stefanelli A, Bobbink P, Pugliese M, Cekic S, Pastor D, Gethin G. (2023) Prevalence and incidence of venous leg ulcers—A systematic review and meta-analysis. *International Wound Journal* 20(9):3906–3921.

Rewiuk 2011	Rewiuk K, Wizner B, Fedyk-Łukasik M, Zdrojewski T, Opolski G, Dubiel J, Gąsowski J, Grodzicki T. (2011) Epidemiology and management of coexisting heart failure and atrial fibrillation in an outpatient setting. <i>Pol Arch Med Wewn</i> 121(11):392–399.
Schmitt 2022	Schmitt VH, Leuschner A, Jünger C, Pinto A, Hahad O, Schulz A, Arnold N, Tröbs S-O, Panova-Noeva M, Keller K, Zeller T, Beutel M, Pfeiffer N, Strauch K, Blankenberg S, et al. (2022) Cardiovascular profiling in the diabetic continuum: results from the population-based Gutenberg Health Study. <i>Clin Res Cardiol</i> 111(3):272–283.
Stepaniak 2016	Stepaniak U. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013–2014) and comparison with the WOBASZ study (2003–2005). Dostęp: https://www.mp.pl/paim/issue/article/3499 .
Studziński 2021	Studziński K, Tomasik T, Windak A, Banach M, Wójtowicz E, Mastej M, Tomaszewski M, Mikhailidis DP, Toth PP, Catapano A, Ray KK, Howard G, Lip GYH, Charchar FJ, Sattar N, et al. (2021) The Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease, Its Risk Factors, and Achievement of Therapeutic Goals among Urban and Rural Primary Care Patients in Poland: Results from the LIPIDOGRAM 2015 Study. <i>J Clin Med</i> 10(23):5656.
Tyrer 2020	Tyrer F, Zaccardi F, Khunti K, Morriss R. (2020) Incidence of Depression and First-Line Antidepressant Therapy in People with Obesity and Depression in Primary Care. <i>Obesity</i> 28(5):977–984.

*dane bibliograficzne wszystkich publikacji dot. badania SURMOUNT-1 włączonych do analizy wnioskodawcy znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 11, pozycje bibliografii: 6-35, 58-69 oraz 71-74

^ dane bibliograficzne wszystkich publikacji dot. badania SURMOUNT-3 włączonych do analizy wnioskodawcy znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 11, pozycje bibliografii: 36-42 oraz 70-74

dane bibliograficzne wszystkich publikacji dot. badania SURMOUNT-OSA włączonych do analizy wnioskodawcy znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 11, pozycje bibliografii: 43-47 oraz 75-86

\$ Dane bibliograficzne wszystkich opracowań wtórnych włączonych do analizy wnioskodawcy znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 11, pozycje bibliografii: 48-57 oraz 88-102