Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku **Wegovy (semaglutyd)** we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie choroby otyłościowej (ICD-10: E.66)”

Analiza weryfikacyjna

OTOW.4131.10.2026

Data ukończenia: 18 września 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.).*
***Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma 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; z 2025 r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), 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 2026 r., poz. 253)[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 2026 r., poz. 253)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novo Nordisk Pharma 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; z 2025 r., poz. 1844) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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; z 2025 r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), 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 2026 r., poz. 253)[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 2026 r., poz. 253)[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 tajemnice 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; z 2025 r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), 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 2026 r., poz. 253)[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 2026 r., poz. 253)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.*

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

[2] podstawa prawna zakreśleń 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

6MWD	dystans uzyskany w 6-minutowym teście marszowym (6-Minute Walk Distance)
ADA	Obesity Association (division of American Diabetes Association)
AE	zdarzenie niepożądane (adverse event)
AGA	American Gastroenterological Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ASCVD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (atherosclerotic cardiovascular disease)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BED	zaburzenia z napadami objadania się (binge eating disorder)
BIA	Budget Impact Analysis
BMI	wskaźnik masy ciała (Body Mass Index)
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care)
CBOS	Centrum Badania Opinii Społecznej
CD	cena detaliczna
CDA-AMC/CADTH	Canadian Drug Agency
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChSN	choroba sercowo-naczyniową
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPAP/BiPAP	Continuous Positive Airway Pressure / Bilevel Positive Airway Pressure
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (cardiovascular disease)
CZN	cena zbytu netto
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (deterministic sensitivity analysis)
EAP	program wczesnego dostępu (early access program)
EASO	European Association for the Study of Obesity
EFTA	European Free Trade Association
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	EuroQol 5-Dimension Questionnaire
ESC	European Society of Cardiology
ETD	oszacowana różnica wyników obu metod leczenia (estimated treatment difference)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GLP-1	analog glukagonopodobnego peptydu 1
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hemoglobina glikowana A1c
HF	niewydolność serca (Heart Failure)
HfpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
hsCRP	białko C-reaktywne o wysokiej czułości (high-sensitivity C-reactive protein)
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)
IS	istotność statystyczną

ITB	intensywna interwencja dotyczącą stylu życia (intensive behavioural therapy)
IWQOL-Lite-CT	skrócona wersja kwestionariusza oceny wpływu masy ciała na jakość życia stosowana w badaniach klinicznych (Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version)
KCCQ-CSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score
KLRWP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
KOA	choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego (knee osteoarthritis)
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)
MASH	metabolicznie uwarunkowane stłuszczeniowe zapalenia wątroby (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)
MASLD	stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	zawał mięśnia sercowego (Myocardial Infarction)
MRI	rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NES	zespół nocnego jedzenia (night eating syndrome)
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)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NYHA IV	New York Heart Association Class IV Heart Failure
OR	iloraz szans (odds ratio)
OSA	obturacyjny bezdech senny (Obstructive Sleep Apnea)
PAD	choroba tętnic obwodowych (peripheral artery disease)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChN	przewlekłą chorobą nerek
PDM	stan przedcukrzycowy
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	złoty polski
PO	poziom odpłatności
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (probabilistic sensitivity analysis)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTLO	Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, 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)
SAE	ciężkich zdarzeń niepożądanych (serious sdverse event)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (Systolic Blood Pressure)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

SEM	semaglutyd
SF-36	kwestionariusz jakości życia związanej ze stanem zdrowia (36-Item Short Form Health Survey).
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPECT/PET	tomografia emisyjna pojedynczego fotonu / pozytonowa tomografia emisyjna (single-photon emission computed tomography / positron emission tomography)
T2D	cukrzyca typu 2 (Type 2 Diabetes)
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
TIA	przemijający napad niedokrwienny (Transient Ischemic Attack)
TIA	przemijający napad niedokrwienny (transient ischaemic attack)
TK	tomografia komputerowa
TUA	program tymczasowej autoryzacji stosowania (Temporary Use Authorization)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
uPL	uzgodniony program lekowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	United States of America
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2026 poz. 1007, z późn. zm.)
VLU	owrzodzenia żylne kończyn dolnych (venous leg ulcers)
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 ... 6
1. Informacje o wniosku ... 8
2. Kluczowe informacje i wnioski ... 10
3. Problem decyzyjny ... 17
3.1. Technologia wnioskowana ... 17
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 19
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 25
4. Ocena analizy klinicznej ... 27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 27
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 28
4.1.1.2. Ocena badań ... 32
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników ... 38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 40
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ... 40
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa. ... 67
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 77
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 77
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 77
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 80
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 82
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 82
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 83
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 83
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 85
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej ... 86
5.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 86
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 87
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet ... 87
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 87
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 87
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet ... 90
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 90
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 93
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 93
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet ... 94

6.3.2. Obliczenia własne Agencji 96
7. Uwagi do zapisu programu lekowego 97
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych 99
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach 102
10. Źródła 104

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	08.07.2026 PLR.4500.2728.2025.16.KKL PLR.4500.2727.2025.16.KKL PLR.4500.2725.2025.16.KKL PLR.4500.2726.2025.16.KKL PLR.4500.2724.2025.16.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Wegovy, semaglutyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2,4 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05712249131913;
  - Wegovy, semaglutyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,7 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05712249131920;
  - Wegovy, semaglutyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05712249131906;
  - Wegovy, semaglutyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN:05712249131975;
  - Wegovy, semaglutyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05712249131890
- 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 grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dania

Wnioskodawca
Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 46
02-255 Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Wegovy (semaglutyd) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby otyłościowej (ICD-10: E.66)".

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

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Wegovy (semaglutyd)

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
0,25 mg					bezpłatnie	0,00
0,5 mg					bezpłatnie	0,00
1 mg					bezpłatnie	0,00
1,7 mg					bezpłatnie	0,00
2,4 mg					bezpłatnie	0,00

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

Problem zdrowotny[3,4,5]

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.

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, 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 (ang. *Body Mass Index*, BMI) 25–29,9 kg/m^2 wskazuje na nadwagę, a ≥30 kg/m^2 – na otyłość.

Na rozwój otyłości wpływają różnorodne czynnik, m.in. środowiskowe, behawioralne, społeczne, genetyczne i epigenetyczne, hormonalne i neurohormonalne oraz psychologiczne.

Otyłość zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz niektórych nowotworów, które stanowią jedne z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów w tej grupie pacjentów. Choroba stanowi również istotny czynnik ryzyka innych poważnych schorzeń, w tym cukrzycy typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes*, T2D), nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, obturacyjnego bezdechu sennego (ang. *Obstructive Sleep Apnea*, OSA), choroby zwyrodnieniowej stawów, nietrzymania moczu, astmy oraz niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Ponadto otyłość wywiera istotny negatywny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, prowadząc do pogorszenia stanu zdrowia fizycznego oraz powodując ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności. Stygmatyzacja i dyskryminacja związane z otyłością mogą przyczyniać się do pogorszenia dobrostanu psychicznego.

Ryzyko powikłań i chorób współistniejących związanych z otyłością zwiększa się wraz ze wzrostem wartości BMI, a redukcja masy ciała o 5-10% przynosi istotne korzyści zdrowotne poprzez poprawę przebiegu chorób współistniejących związanych z otyłością, w tym spowolnienie progresji do T2D, oraz poprawę objawów fizycznych i jakości życia.

Według danych WHO w 2022 r. ok. 2,5 mld światowej populacji dorosłych miało nadmierną masę ciała, w tym blisko 890 mln chorowało na otyłość. Wyniki badania Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS) z 2019 r. wskazują, że 59% dorosłych Polaków ma nadmierną masę ciała (co w większym stopniu dotyczy mężczyzn, szczególnie >45. r,ż.) i odsetek ten zwiększył się w ciągu ostatnich 10 lat o 13%. Według tych danych na otyłość obecnie choruje 21% Polaków, a 38% ma nadwagę. Dane Eurostatu wskazują, że w Polsce w 2022 r. nadwaga lub otyłość występowały łącznie u 57,8% osób w wieku ≥16 lat.

[3] Olszanecka-Glinianowicz M, Ostrowska L, Płaczkiewicz-Jankowska E. Otyłość. W: Interna. Mały Podręcznik. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2026. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.5
[4] EPAR Wegovy.
[5] PTLO 2026.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator wskazał najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC) rozumianą jako postępowanie niefarmakologiczne obejmujące dietę o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększoną aktywność fizyczna.

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora jako BSC jest zasadny. Jednocześnie nie można wykluczyć zasadności rozważenia dodatkowych potencjalnych komparatorów (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. w niniejszej AWA).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, leczenie choroby otyłościowej opiera się na połączeniu postępowania farmakologicznego i niefarmakologicznego (w tym dieta o obniżonej kaloryczności oraz zwiększona aktywność fizyczna). Leczenie farmakologiczne zaleca się u pacjentów z BMI ≥30 kg/m^2 lub BMI ≥27 kg/m^2 i co najmniej jedną chorobą współistniejącą, w przypadku niewystarczającej skuteczności interwencji niefarmakologicznych.

Wśród dostępnych opcji terapeutycznych **semaglutyd** oraz tirzepatyd są wskazywane jako najskuteczniejsze leki przeciwotyłościowe. Do pozostałych opcji farmakoterapii zaliczano liraglutyd, naltrekson z bupropionem, orlistat oraz fentermina z topiramatem.

Wytyczne rekomendują semaglutyd jako jedną z opcji pierwszego wyboru (obok tirzepatydu) w leczeniu otyłości u pacjentów ze współistniejącym stanem przedcukrzycowym (PDM), cukrzycą typu 2, chorobą sercowo-naczyniową (ChSN), niewydolnością serca oraz stłuszczeniowym zapalenia wątroby. Należy jednocześnie podkreślić, że część wytycznych (PTLO 2026 oraz ESC 2025) wskazuje semaglutyd jako preferowaną opcję terapeutyczną u pacjentów z otyłością i współistniejącą rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto oceniana interwencja jest terapią pierwszego wyboru u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (ang. *knee osteoarthritis*, KOA) oraz u pacjentów z włóknieniem wątroby. Również w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) preferowanym lekiem jest semaglutyd. Zgodnie z rekomendacjami farmakoterapia semaglutydem powinna być prowadzona długoterminowo, o ile pozostaje potrzebna, skuteczna i dobrze tolerowana. Jednocześnie podkreślono, iż krótkotrwałe leczenie (3–6 mies., KLRWP i PTLO 2025.) nie zapewnia długotrwałych korzyści zdrowotnych i nie jest rekomendowane.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

Na dzień zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii spełniających wymogi formalne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono (w tym w ramach Uzupełnień w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych): 7 badań RCT (STEP 1, STEP 3, STEP 5, STEP 10, STEP TEENS, STEP-HFpEF, STEP UP), 6 opracowań wtórnych (Liu 2025, Nong 2026, Vienghirun 2026, De Luca 2026, Shi 2024, Barazzoni 2026) oraz 6 badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (Disse 2025, Ruseva 2025, Smolderen 2025, Toliver 2025, Ruseva 2026, Talay 2026).

Poniżej przedstawiono i omówiono wyniki kluczowych badań klinicznych (STEP 1, STEP 5, STEP 3, STEP 10 oraz STEP-HFpEF).

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należy przede wszystkim krótki okres obserwacji w badaniach STEP 1, 3, 10 oraz STEP-HFpEF. Ograniczeniem badania STEP 10 było również brak zastosowania aktywnego komparatora, takiego jak intensywna interwencja dotycząca stylu życia. Dodatkowym ograniczeniem analizy był brak wyników dla dokładnie zdefiniowanych subpopulacji docelowych we wszystkich badaniach RCT oraz zróżnicowanie charakterystyki poszczególnych badań w zakresie populacji, długości okresu obserwacji, schematu interwencji oraz zastosowanych punktów końcowych.

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dot. pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu STEP 10 (odsetek uczestników, u których nastąpiła normalizacja glikemii [przejście do normoglikemii] od 0. do 52. tygodnia.) oraz STEP HFpEF (zmiana w wyniku KCCQ-CSS).

<u>Badanie STEP 1 (okres obserwacji: 68 tyd.):</u>

- populacja ogólna: semaglutyd (SEM) (N=1 306) vs placebo (PLC) (N=655);
- populacji
- populacja
- populacja
- populacja

Badanie STEP 5 (okres obserwacji: 104 tyg.):

- populacja ogólna: (SEM) (N=152) vs PLC (N=152);
- populacja
- populacja
- populacja
- populacja

Badanie STEP 3 – wdrożenie intensywnej modyfikacji stylu życia (okres obserwacji: 68 tyg.):

- populacja ogólna: (SEM) (N=407) vs PLC (N=204);
- populacja
- populacja
- populacja
- populacja

Badanie STEP 10 – subpopulacja ze stanem przedcukrzycowym (okres obserwacji: 80 tygodni: 52 tygodnie fazy głównej (okres leczenia) oraz 28 tygodni okresu bez leczenia):

- populacja ogólna: (SEM) (N=138) vs PLC (N=69);
- populacja
- populacja

Badanie STEP HFpEF – pacjenci z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (57 tygodni: 52 tygodnie fazy leczenia oraz 5 tygodni okresu obserwacji po zakończeniu leczenia):

- populacja ogólna: (SEM) (N=263) vs PLC (N=266);
- populacja
- populacja
- populacja

Poniżej zaprezentowano wyniki w zakresie pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowanych w ww. badaniach. Należy mieć na uwadze,

Procentowa zmiana masy ciała – pierwszorzędowy punkt końcowy we wszystkich badaniach (SEM vs PLC), estymanda *treatment policy*

STEP 1

- populacja ogólna: -14,85 vs -2,41, ETD=-12,44 (95% CI: -13,37; -11,51), **p<0,001**;
- populacji
- populacja
- populacja
- populacja

STEP 5

- populacja ogólna: -15,2 vs -2,6, ETD=-12,6 (95% CI: -15,3; -9,8), **p<0,001**;
- populacja
- populacja
- populacja
- populacja

STEP 3

- populacja ogólna: -16,0 vs -5,7, ETD=-10,3 (95% CI: -12,0; -8,6), **p<0,001**;
- populacja

- populacja
- populacja
- populacja

STEP 10

- populacja ogólna: -13,9 (0,7) vs -2,7 (0,6), ETD=-11,2, **p<0,001**;
- populacja
- populacja

STEP HFpEF

- populacja ogólna: -13,3 vs -2,6, ETD=-10,7 (95% CI: -11,9; -9,4), **p<0,001**;
- populacja
- populacja
- populacja

<u>Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%,</u> SEM vs PLC, w przypadku subpopulacji przedstawiono szansę na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała, estymanda *treatment policy*

STEP 1 (pierworzędowy p.k.)

- populacja ogólna: 86,4% vs 31,5%, OR=11,2, **p<0,001**;
- populacji
- populacja
- populacja
- populacja

STEP 5 (pierworzędowy p.k.)

- populacja ogólna: 77,1% vs 34,4%, OR=5,0, **p<0,001**;
- populacja
- populacja
- populacja
- populacja

STEP 3 (pierworzędowy p.k.)

- populacja ogólna: 86,6% vs 47,6%, OR=6,1 (95% CI: 4,0; 9,3), p<0,001;
- populacja
- populacja
- populacja
- populacja

STEP 10

- populacja ogólna: 86% vs 26%, OR=15,9 (95% CI: 7,5; 33,6), **p<0,001**;
- populacja
- populacja

STEP HFpEF (pacjenci z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory)

- populacja ogólna: bd
- populacja
- populacja
- populacja

<u>Wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego,</u> SEM vs PLC, estymanda *treatment policy*

STEP 1

- populacja ogólna: 2,21 vs 0,41, ETD=1,80 (1,18; 2,42), **p<0,001**;
- populacji

- populacja
- populacja
- populacja

STEP 3

- populacja ogólna: 2,4 vs 1,6, ETD=0,8, p=0,12
- populacja
- populacja
- populacja
- populacja

Dodatkowo wnioskodawca w ramach Uzupełnień ws. niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił wyniki badania STEP-UP, w którym oceniano skuteczność leczenia semaglutydem w dawce 7,2 mg. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.2.1 niniejszej AWA.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dot. bezpieczeństwa semaglytudu przedstawiono dla populacji, obejmującej wszystkich randomizowanych uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę semaglutydu lub placebo.

STEP 1

W badaniu STEP 1 co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*, AE) wystąpiło u 89,7% pacjentów z grupy semaglutydu oraz u 86,4% z grupy placebo (RR=1,04; p=0,042). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła odpowiednio 9,8% w grupie semaglutydu i 6,4% w grupie placebo (RR=1,53; p=0,013). Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wyróżniano: nudności (44,2% vs 17,4%) oraz biegunkę (31,5% vs 15,9%). AE prowadzące do przerwania leczenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie pacjentów, którzy przyjmowali ocenianą interwencję (7,0% vs 3,1%; RR=2,31; p=0,001). Zaburzenia żołądkowo-jelitowe stanowiły najczęstszą przyczynę przedwczesnego zakończenia leczenia (4,5% vs 0,8%).

Do najczęściej występujących zdarzeń (≥10% pacjentów) szczególnego zainteresowani należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (74,2% vs 47,9%), zaburzenia psychiczne (9,5% vs 12,7%) oraz zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (8,2% vs 11,5%). Przy czym istotne statystycznie (IS) różnice między grupami na korzyść semaglutydu raportowano w zakresie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (RR=0,72; p=0,019) i zaburzeń psychicznych (RR=0,75; p=0,031). W grupie semaglutydu zarejestrowano 1 zgon, który nie został uznany za związany z ocenianą interwencją.

STEP 5

W trakcie 2-letnego okresu obserwacji w badaniu STEP 5 co najmniej jedno AE odnotowano u 96,1% chorych z grupy ocenianej interwencji oraz u 89,5% pacjentów z grupy placebo, przy czym różnica między grupami była IS (RR=1,07; p=0,028). Częstotliwość występowania ciężkich AE była większa w grupie placebo, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie (7,9% vs 11,8%; RR=0,67; p=0,253). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia częściej występowały w grupie pacjentów, którzy przyjmowali semaglutyd (5,9%) niż placebo (4,6%).

Podobno jak w badaniu STEP 1, w badaniu STEP 5 do najczęściej występujących AE należały nudności (53,3% vs 21,7%) oraz biegunka (34,9% vs 23,7%). Do najczęściej występujących AE szczególnego zainteresowania (≥10% pacjentów) należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (82,2% vs 53,9%), zaburzenia układu krążenia (11,2% vs 21,1%), reakcje alergiczne (15,1% vs 5,3%) oraz zaburzenia psychiczne (17,1% vs 16,4%). Istotnie częściej w grupie semaglutydu występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (RR=1,52; p<0,001) i reakcje alergiczne (RR=2,88; p=0,007), natomiast istotnie rzadziej występowały zaburzenia układu krążenia (RR=0,53; p=0,023). Zaraportowano jedno zdarzenie prowadzące do zgonu w grupie semaglutydu, które nie zostało uznane za związane ze stosowanym leczeniem.

STEP 3

Co najmniej jedno AE w badaniu STEP 3, w którym stosowano intensywną modyfikację stylu życia, wystąpiło u 95,8% pacjentów z grupy semaglutydu oraz u 96,1% z grupy placebo (AE obejmowały ciężkie AE). Różnica między grupami nie była IS (RR=1,00; p=0,879). Odsetek przerwań leczenia z powodu AE był wyższy w grupie semaglutydu (5,9% vs 2,9%), różnica nie była IS (RR=2,00; p=0,121). Wśród najczęściej występujących AE wyróżniano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym nudności [58,2% vs 22,1%], zaparcie [36,9% vs 24,5%] oraz biegunka [36,1% vs 22,1%]). Wśród najczęstszych zdarzeń szczególnego zainteresowania odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych semaglutydem a placebo, w zakresie wystąpienia: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR=1,31; p<0,001), które były częstsze u leczonych semaglutydem.

W przypadku zaburzeń układu krążenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR=0,91; p=0,712). W badaniu nie odnotowano zgonów.

STEP 10

W badaniu STEP 10 w populacji pacjentów ze stanem przedcukrzycowym częstość występowania ciężkich AE była porównywalna w grupach semaglutydu i placebo i wyniosła po 9% w każdej z nich. Ciężkie AE prowadzące do zakończenia leczenia odnotowano u 2,9% chorych w grupie semaglutydu, natomiast nie wystąpiły one w grupie placebo. Z powodu AE leczenie zaprzestano u 6% uczestników w grupie semaglutydu oraz u 1 pacjenta (1,4%) w grupie kontrolnej, przy czym najczęstszą przyczyną zakończenia terapii były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odpowiednio 5% vs 1%). Odnotowano dwa zgony w grupie semaglutydu (oba rozpatrywano jako niezwiązane z lekiem badanym). Najczęściej występującym zdarzeniem szczególnego zainteresowania w badaniu było wystąpienie COVID-19, którego częstość była podobna w obu grupach (35,5% vs 34,8%).

STEP HFpEF

W trakcie badania STEP HFpEF w populacji pacjentów z niewydolnością serca HFpEF ciężkie AE wystąpiły u 13,3% pacjentów w grupie semaglutydu oraz u 26,7% chorych w grupie placebo. Z powodu ciężkich AE leczenie przerwało po 2,3% uczestników w każdej z grup. Z kolei z powodu jakiegokolwiek AE leczenie przerwało istotnie więcej uczestników w grupie semaglutydu niż w grupie placebo (13,3% vs 5,3%; RR=2,53 [95% CI: 1,39; 4,59]), w tym najczęściej z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych (9,5% vs 2,6%; RR=3,61 [95% CI: 1,59; 8,21]). Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych było IS niższe w grupie semaglutydu niż w grupie placebo (RR=0,44; 95% CI: 0,26; 0,75). W trakcie badania zmarło 7 uczestników – 3 w grupie semaglutydu i 4 w grupie placebo, w tym jeden zgon w grupie placebo oceniono jako sercowo-naczyniowy.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej zastosowania produktu leczniczego Wegovy (semaglutyd) w połączeniu z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększoną aktywnością fizyczną w leczeniu otyłości u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego (uPL).

Interwencję wnioskowaną porównano ze stosowaniem wyłącznie diety i zwiększonej aktywności fizycznej (BSC). Wnioskodawca wykonał analizę użyteczności kosztów (CUA) z perspektywy NFZ i wspólnej, w dożywotnim (40 lat) horyzoncie czasowym. Zgodnie z zapisami uPL uwzględniono czas leczenia wynoszący 2 lata.

Jako populację A uwzględniono w scenariuszu podstawowym subpopulację badania STEP-1 obejmującą pacjentów z [redacted] Jako populację B uwzględniono w scenariuszu podstawowym subpopulację badania STEP-1 obejmującą pacjentów z [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Wegovy w połączeniu z BSC w miejsce samej BSC w przypadku obydwu populacji uwzględnionych w analizie podstawowej jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ dla porównania Wegovy+BSC vs BSC w przypadku populacji A wyniósł 168 891 PLN/QALY, a w przypadku populacji B – 197 854 PLN/QALY. Obydwie te wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są spójne z wynikami z perspektywy NFZ (w przypadku obydwu uwzględnionych populacji ICUR z perspektywy wspólnej jest niższy od ICUR z perspektywy NFZ o mniej niż 1%).

Wnioskodawca wyznaczył cenę progową tylko dla opakowania 2,4 mg, 1 wstrzykiwacz jako dla dawki docelowej leku wnioskowanego. Z perspektywy NFZ przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto (CZN) wynosi [redacted] w przypadku populacji A oraz [redacted] w przypadku populacji B. Wyznaczona przez analityków Agencji w modelu wnioskodawcy progowa CZN z perspektywy wspólnej wynosi [redacted] w przypadku populacji A oraz [redacted] w przypadku populacji B. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej CZN.

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

Głównymi ograniczeniami przedstawionej analizy są: niepełne dopasowanie uwzględnionych populacji docelowych (będących źródłem charakterystyk wejściowych pacjentów do modelu) do populacji określonych przez kryteria kwalifikacji do uPL oraz przyjęcie skuteczności klinicznej na podstawie wyników dla całej populacji badania STEP-1, a także oparcie oceny efektów zdrowotnych w modelu na zastępczych punktach końcowych i równaniach ryzyka oraz częściowo na danych pochodzących z nieopublikowanych źródeł i z analizy *post hoc*.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem Wegovy w **populacji A** programu lekowego wyniesie w kolejnych 4 latach analizy: 12,37 mln zł, 20,84 mln zł, 28,64 mln zł i 36,14 mln zł.

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem Wegovy w **populacji B** programu lekowego wyniesie w kolejnych 4 latach analizy: 96,04 mln zł, 161,78 mln zł, 222,53 mln zł oraz 280,67 mln zł.

Sumaryczny wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego obejmujący **obie części programu** wyniesie w kolejnych czterech latach analizy: 108,40 mln zł, 182,62 mln zł, 251,17 mln zł oraz 316,82 mln zł.

Z perspektywy wspólnej dodatkowe wydatki są niższe niż z perspektywy płatnika publicznego, co wynika z uwzględnienia w tej perspektywie wydatków ponoszonych przez pacjentów, w tym kosztów leków nierefundowanych stosowanych w leczeniu chorób współistniejących związanych z otyłością.

Założenia dotyczące liczebności populacji przedstawiono szczegółowo, jednak ich wiarygodność jest ograniczona. Wykorzystano m.in. dane pośrednie i ekstrapolacje z populacji o odmiennej charakterystyce wiekowej lub klinicznej, dane zagraniczne oraz wartości wyznaczone w BIA Mounjaro zamiast danych pierwotnych.

Należy mieć na uwadze toczące się równolegle procedowanie wniosku refundacyjnego dla leku Mounjaro (tirzepatyd), co zwiększa niepewność prognozy przyszłego rynku, jeśli lek ten uzyska refundację w horyzoncie BIA.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja zgłosiła siedem uwag do treści programu lekowego. Szczegóły zamieszczono w rozdziale 7 niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie sześć rekomendacji refundacyjnych: w tym: cztery pozytywne, jedną warunkowo pozytywną oraz jedną negatywną. W rekomendacjach pozytywnych podkreślano skuteczność semaglutydu w badaniach klinicznych oraz jego stosowanie jako uzupełnienia diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej. PBAC 2025 wskazuje również na potrzebę poprawy efektywności kosztowej terapii oraz wdrożenia mechanizmów ograniczających ryzyko finansowe dla systemu publicznego. W rekomendacji warunkowo pozytywnej (CDA-AMC 2025) zalecono refundację semaglutydu w ocenianym wskazaniu pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów, w tym stosowania terapii łącznie z dietą o obniżonej kaloryczności i zwiększoną aktywnością fizyczną oraz obniżenia ceny produktu. W rekomendacji negatywnej (G-BA 2024) wskazano, że semaglutyd, jako lek stosowany w regulacji masy ciała (Załącznik II (leki związane ze stylem życia)), podlega ustawowemu wyłączeniu z refundacji. Podkreślono również brak podstaw prawnych do wprowadzenia wyjątków od tego wyłączenia oraz fakt, że wyniki badań klinicznych nie wpływają na klasyfikację produktu. Dodatkowo w dokumentach HAS 2025 oraz PBAC 2025 ograniczono populację docelową do pacjentów z początkowym BMI wynoszącym ≥ 35 kg/m2.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Wegovy, semaglutyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2,4 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05712249131913; Wegovy, semaglutyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,7 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05712249131920; Wegovy, semaglutyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05712249131906; Wegovy, semaglutyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN:05712249131975; Wegovy, semaglutyd, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05712249131890
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). kod ATC: A10BJ06.
Droga podania	Podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Semaglutyd to analog GLP-1, wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1, tj. selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1. GLP-1 to fizjologiczny regulator łaknienia i ilości spożywanych kalorii, a receptor GLP-1 jest obecny w różnych obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulowanie apetytu. Badania na zwierzętach wykazały, że semaglutyd działa za pośrednictwem receptora GLP-1 w mózgu. Semaglutyd wywiera bezpośredni wpływ na obszary w mózgu regulujące homeostazę przyjmowania pokarmów zachodzącą w podwzgórzu i pniu mózgu. Semaglutyd może wpływać na układ nagrody poprzez bezpośredni i pośredni wpływ na obszary mózgu, w tym na przegrodę, wzgórze i ciało migdałowate. Badania kliniczne wskazują, że semaglutyd zmniejsza przyjmowanie kalorii, zwiększa uczucie sytości, pełności i kontrolowania jedzenia oraz zmniejsza uczucie głodu oraz częstotliwość i intensywność podjadania emocjonalnego (ang. *cravings*). Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe. Semaglutyd koordynuje współdziałanie układu homeostatycznego i hedonicznego oraz funkcji wykonawczych w celu regulacji spożycia kalorii, apetytu, odczuwania nagrody i wyborów żywieniowych. Dodatkowo wykazano, że semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając przy tym wydzielania glukagonu. Receptory GLP-1 występują również w sercu, naczyniach, układzie odpornościowym oraz w nerkach. W trakcie badań klinicznych zaobserwowano korzystny wpływ semaglutydu na stężenie lipidów w osoczu, obniżenie skurczowego ciśnienia krwi oraz hamowanie procesów zapalnych. Ponadto, 15 w badaniach na zwierzętach wykazano, że semaglutyd ograniczał występowanie miażdżycy i miał działanie przeciwzapalne w układzie sercowo-naczyniowym. Mechanizm działania semaglutydu zmniejszający ryzyko sercowo-naczyniowe jest prawdopodobnie wieloczynnikowy, częściowo wynika z wpływu na zmniejszenie masy ciała oraz z wpływu na znane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (zmniejszenie ciśnienia krwi, korzystny wpływ na profil lipidowy i metabolizm glukozy oraz działanie przeciwzapalne odzwierciedlone w zmniejszeniu stężenia białka C-reaktywnego o wysokiej czułości [ang. *high-sensitivity C-reactive protein*, hsCRP]). Dokładny mechanizm zmniejszający ryzyko sercowo-naczyniowe nie został ustalony.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	**A. LECZENIE MŁODYCH DOROSŁYCH NA CHOROBĘ OTYŁOŚCIOWĄ (ICD-10: E.66)** 1) Wiek od 18 do 26 r.ż. (w momencie kwalifikacji); 2) Udokumentowany brak istotnej (≥ 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 (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 CHOROBĄ OTYŁOŚCIOWĄ W STANIE ZAGROŻENIA ŻYCIA (ICD-10: E.66)** 1) Wiek od 18 r.ż.; 2) Wskaźnik masy ciała (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),

<table>
<tr><td></td><td>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 żylakowate kończyn dolnych (powyżej 3 miesięcy),
• nawracająca róża (min. 2 epizody w roku) lub zapalenie tkanki podskórnej/szpiku na tle otyłości,
• odleżyny i rany pooperacyjne uniemożliwiające pionizację,
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).</td></tr>
<tr><td>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</td><td>EU/1/21/1608/006 (0,25 mg).
EU/1/21/1608/007 / EU/1/21/1608/012 (0,5 mg).
EU/1/21/1608/008 (1 mg).
EU/1/21/1608/009 (1,7 mg).
EU/1/21/1608/010 (2,4 mg).
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.01.2022
Dodania nowej dawki semaglutydu (7,2 mg) w jednodawkowym wstrzykiwaczu: 14.07.2026.
Wprowadzenia nowej postaci farmaceutycznej (tabletki) dostępnej w czterech dawkach (1,5 mg, 4 mg, 9 mg i 25 mg) oraz nowej drogi podania (stosowanie doustne): 14.07.2026.</td></tr>
<tr><td>Zarejestrowane wskazania do stosowania</td><td><u>Dorośli</u>
Produkt leczniczy Wegovy jest wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała, w tym w celu zmniejszenia i utrzymania masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość wskaźnika masy ciała (BMI) wynosi:
• ≥ 30 kg/m2 (otyłość) lub
• ≥ 27 kg/m2 do < 30 kg/m2 (nadwaga) z co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała, np. zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny lub choroba sercowo-naczyniowa.
<u>Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)</u>
Produkt leczniczy Wegovy jest wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z:
• otyłością* oraz
• masą ciała powyżej 60 kg.
Leczenie produktem Wegovy należy przerwać i poddać ocenie, jeżeli u nastoletnich pacjentów nie stwierdzono zmniejszenia wartości wskaźnika BMI o co najmniej 5% po 12 tygodniach stosowania produktu w dawce 2,4 mg lub w maksymalnej dawce tolerowanej przez pacjenta.

*Otyłość (BMI ≥ 95 percentyla) zgodnie z siatką centylową BMI dla danej płci i wieku.
Tabela 1. Punkty odcięcia BMI dla otyłości (≥ 95 percentyla) według płci i wieku dla dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej (kryteria CDC)
<table>
<tr><th rowspan="2">Wiek (lata)</th><th colspan="2">BMI (kg/m²) – percentyl 95</th></tr>
<tr><th>Płeć męska</th><th>Płeć żeńska</th></tr>
<tr><td>12</td><td>24,2</td><td>25,2</td></tr>
<tr><td>12,5</td><td>24,7</td><td>25,7</td></tr>
<tr><td>13</td><td>25,1</td><td>26,3</td></tr>
<tr><td>13,5</td><td>25,6</td><td>26,8</td></tr>
<tr><td>14</td><td>26,0</td><td>27,2</td></tr>
<tr><td>14,5</td><td>26,4</td><td>27,7</td></tr>
<tr><td>15</td><td>26,8</td><td>28,1</td></tr>
<tr><td>15,5</td><td>27,2</td><td>28,5</td></tr>
<tr><td>16</td><td>27,5</td><td>28,9</td></tr>
<tr><td>16,5</td><td>27,9</td><td>29,3</td></tr>
<tr><td>17</td><td>28,2</td><td>29,6</td></tr>
<tr><td>17,5</td><td>28,6</td><td>30,0</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Status leku sierocego</td><td>Nie</td></tr>
<tr><td>Warunki dopuszczenia do obrotu</td><td>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</td></tr>
</table>

Źródło: ChPL Wegovy, Program lekowy, EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy [dostęp: 14.09.2026].

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości (PTLO) (https://ptlo.org.pl/);
- European Association for the Study of Obesity (EASO) (https://easo.org/);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (https://www.nice.org.uk/);
- Obesity Association (division of American Diabetes Association [ADA]) (https://obesityassociation.org/);
- American Gastroenterological Association (AGA) (https://gastro.org/).

Dodatkowo, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych „*obesity and overweight guidelines*", „*obesity and overweight recommendations*", „*obesity and overweight management*". Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.09.2026 r. Analizę ograniczono do najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych. Poniżej (Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz do zakładki: wskazuje na nią samą.) przedstawiono najważniejsze informacje zawarte w wytycznych krajowych (PTLO 2026, KLRWP i PTLO 2025), europejskich (EASO 2026, ESC 2025), brytyjskich (NICE 2026) i amerykańskich (ADA 2026).

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie farmakoterapii otyłości łącznie z dietą o obniżonej kaloryczności oraz zwiększoną aktywnością fizyczną. Leczenie farmakologiczne zaleca się u pacjentów z BMI ≥30 kg/m^2 lub BMI ≥27 kg/m^2 i co najmniej jedną chorobą współistniejącą, w przypadku niewystarczającej skuteczności interwencji niefarmakologicznych.

Wśród dostępnych opcji terapeutycznych **semaglutyd** oraz tirzepatyd są wskazywane jako najskuteczniejsze leki przeciwotyłościowe. Do pozostałych opcji farmakoterapii zaliczano liraglutyd, naltrekson z bupropionem, orlistat oraz fentermina z topiramatem.

Semaglutyd, obok tirzepatydu, jest rekomendowany jako terapia pierwszego wyboru u chorych z otyłością i ze współistniejącym stanem przedcukrzycowym, cukrzycą typu 2, chorobą sercowo-naczyniową oraz niewydolnością serca. Warto podkreślić, że polskie (PTLO 2026) oraz europejskie (ESC 2025) wytyczne wskazują **semaglutyd** jako preferowaną opcję terapeutyczną u pacjentów z otyłością i współistniejącą rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) preferowanym lekiem jest semaglutyd. Jednocześnie jedynie dla tirzepatydu wskazano zastosowanie w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego (OSA) (EASO 2026, ADA 2026). Wytyczne wskazują również ocenianą interwencję jako terapię pierwszego wyboru u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (ang. KOA). Zarówno semaglutyd, jak i tirzepatyd są rekomendowane w celu uzyskania remisji metabolicznie uwarunkowanego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*, MASH), natomiast **semaglutyd** jest preferowany u pacjentów z włóknieniem wątroby.

Wszystkie analizowane wytyczne podkreślają konieczność kontynuacji leczenia po osiągnięciu celów terapeutycznych w celu utrzymania uzyskanych korzyści zdrowotnych. Ma to szczególne znaczenie w kontekście przewlekłego charakteru otyłości, ponieważ przerwanie terapii często wiąże się z ponownym zwiększeniem masy ciała oraz nawrotem czynników ryzyka i powikłań związanych z chorobą. W związku z tym farmakoterapia powinna być prowadzona długoterminowo, o ile pozostaje potrzebna, skuteczna i dobrze tolerowana, natomiast krótkotrwałe (3–6 mies., KLRWP i PTLO 2025.) leczenie nie zapewnia długotrwałych korzyści zdrowotnych i nie jest rekomendowane.

Amerykańskie wytyczne (ADA 2026) podkreślają znaczenie regularnego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii otyłości. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się wizyty kontrolne co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące terapii. W dalszej części pierwszego roku leczenia kontrole powinny odbywać się nie rzadziej niż co 3 miesiące, natomiast podczas długoterminowej terapii ich częstość może zostać zmniejszona do jednej wizyty co 6 miesięcy.

Brytyjskie wytyczne (NICE 2026) zwracają uwagę, że **semaglutyd** i liraglutyd są rekomendowane do stosowania w ramach specjalistycznych programów leczenia otyłości, do których pacjenci mają zwykle dostęp przez okres do 2 lat. Jednocześnie zaleca się rozważenie przerwania leczenia semaglutydem lub tirzepatydem, jeśli po 6 miesiącach stosowania maksymalnie tolerowanej dawki nie uzyskano redukcji masy ciała o co najmniej 5%.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTLO 2026 (Polska)	**Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2026** **<u>Farmakoterapia otyłości</u>** <u>Wskazania do farmakoterapii otyłości</u> W połączeniu z dietą o odpowiednio zmniejszonej kaloryczności oraz ze zwiększonym wysiłkiem fizycznym – dotyczą osób dorosłych, które spełniają 1 z poniższych kryteriów: 1) BMI ≥30 kg/m^2; 2) BMI 27–29,9 kg/m^2 i ≥1 współistniejącą chorobą związaną z nadmierną masą ciała, np. zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, obturacyjnym bezdechem sennym, chorobą sercowo-naczyniową (ChSN; przy czym w dokumentach rejestracyjnych leków istnieją różnice dotyczące poszczególnych wskazań u osób niespełniających kryterium otyłości na podstawie BMI; 3) młodzież w wieku ≥12 lat, z masą ciała >60 kg (…); 4) dzieci w wieku 6 – <12 lat z otyłością (BMI ≥95. percentyla wg punktów odcięcia Centers for Disease Control and Prevention [CDC]) i masą ciała ≥45 kg (…). <u>Czas trwania farmakologicznego leczenia otyłości</u> • Farmakoterapia powinna być elementem długoterminowej strategii leczenia otyłości. • Krótkotrwałe stosowanie farmakologicznego leczenia nie przynosi długotrwałych korzyści zdrowotnych i nie jest rekomendowane. • Czas trwania farmakoterapii otyłości należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, w tym wyznaczonych celów leczenia i planowanego tempa redukcji masy ciała. • Farmakoterapię należy stosować tak długo, jak długo 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 istotny wskaźnik zarówno zasadności leczenia, jak i oceny jego skuteczności, oraz znaczący czynnik w określaniu czasu trwania terapii. • U pacjentów chorujących na otyłość z rozpoznaną ChSN, w szczególności u chorych po przebytych ostrych epizodach s-n, dodatkowym argumentem za przewlekłym stosowaniem leczenia farmakologicznego (**semaglutydu**) jest ochrona przed występowaniem zdarzeń s-n. <u>Leki zarejestrowane do farmakologicznego leczenia otyłości</u> • orlistat o stosuje się w leczeniu chorych z: – BMI ≥30 kg/m^2 – BMI ≥28 kg/m^2 + czynnik ryzyka s-n lub choroby współistniejące; o najstarszy i najdłużej dostępny na rynku, ale zarazem najmniej skuteczny; o wywołuje trudne do zaakceptowania skutki uboczne; o lek ostatniego wyboru w farmakologicznym leczeniu otyłości; o przewlekłe stosowanie może się wiązać z gorszym wchłanianiem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, co wymaga ich suplementacji; o ze względu na ryzyko niedoborów pokarmowych leczenie nie powinno trwać >6 miesięcy, a w razie nieuzyskania efektu w postaci utraty masy ciała zaleca się je przerwać po 3 miesiącach. • preparat złożony z chlorowodorku naltreksonu i chlorowodorku bupropionu o stosuje się w leczeniu chorych z: – BMI ≥30 kg/m^2 – BMI ≥27 kg/m^2 + ≥1 choroba współistniejąca; • preparat złożony z fenterminy i topiramatu (dopuszczony do obrotu w Polsce, niedopuszczony przez EMA) o lek jest zarejestrowany w Polsce i w kilku krajach UE oraz w USA przez FDA, ale nie został dopuszczony do obrotu w UE ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa, które były podstawą decyzji odmownej EMA; o stosuje się w leczeniu chorych z: – BMI ≥30 kg/m^2 – BMI ≥27 kg/m^2 + ≥1 choroba współistniejąca. • liraglutyd – analog peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) o stosuje się w leczeniu chorych z: – BMI ≥30 kg/m^2 – BMI ≥27 kg/m^2 + ≥1 choroba współistniejąca; • **semaglutyd** – analog peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1), zarejestrowany do leczenia otyłości o stosuje się w leczeniu chorych z: – BMI ≥30 kg/m^2 – BMI ≥27 kg/m^2 + ≥1 choroba współistniejąca; • tirzepatyd – podwójny agonista receptorów: GIP (glukozozależny peptyd insulinotropowy) i GLP-1

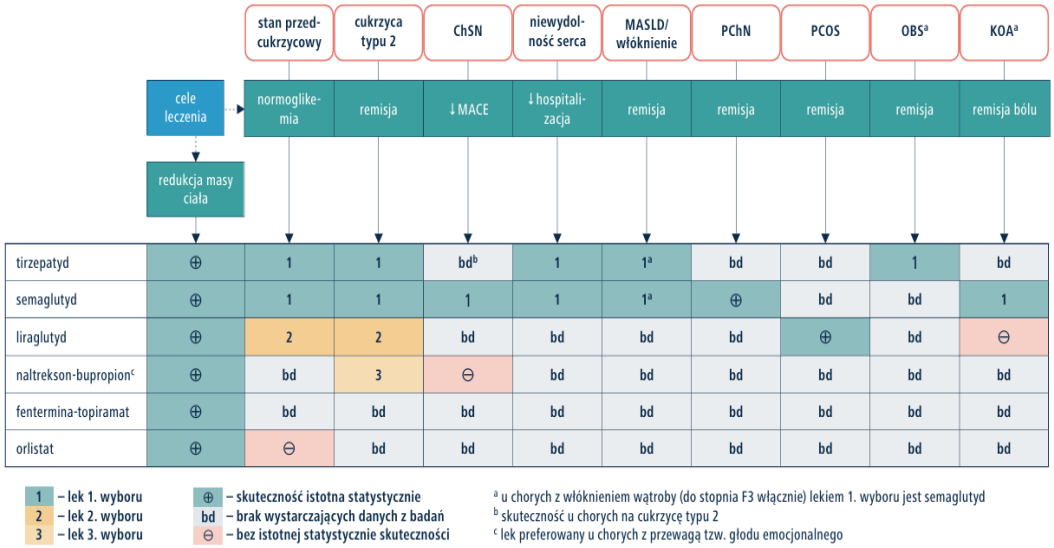
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje

- stosuje się w leczeniu chorych z:
  - BMI ≥30 kg/m^2
  - BMI ≥27 kg/m^2 + ≥1 choroba współistniejąca;

Wybór farmakoterapii (wybrane aspekty)

Przy wyborze leku należy ocenić stan zdrowia pacjenta i preferować (spośród dostępnych) lek o udowodnionym działaniu sprzyjającym poprawie rozpoznanych powikłań oraz zaburzeń metabolicznych i ograniczeniu czynników ryzyka s-n, z zachowaniem wymaganych środków ostrożności i mając na względzie główny cel leczenia pacjenta.

- Wybór leku u chorych bez istotnych powikłań otyłości i z małym ryzykiem s-n:
  - u chorych wymagających znacznej redukcji masy ciała (z otyłością II i III stopnia) preferowane są leki pozwalające na osiągnięcie największego efektu zmniejszenia masy ciała: tirzepatyd lub **semaglutyd**.
- Wybór leku w przypadku występowania metabolicznych powikłań otyłości:
  - u chorych ze stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą typu 2 – w pierwszej kolejności, jako jeden z równorzędnych leków 1. wyboru, należy rozważyć: tirzepatyd albo **semaglutyd**;
  - u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*, HfpEF) – w pierwszej kolejności, jako lek 1. wyboru, należy rozważyć: **semaglutyd** albo tirzepatyd;
  - u chorych z rozpoznaną ChSN (w tym po przebytym zawale serca, udarze mózgu lub z chorobą tętnic obwodowych) – jako lek 1. wyboru należy rozważyć **semaglutyd**;
  - u chorych ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (ang. *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD), w tym też z MASH – w pierwszej kolejności, jako lek 1. wyboru, należy rozważyć **semaglutyd** lub tirzepatyd, natomiast u chorych z włóknieniem (do stopnia F3 włącznie) – w pierwszej kolejności, jako lek 1. wyboru, należy rozważyć **semaglutyd**, a następnie tirzepatyd;
  - u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) preferowanym lekiem jest **semaglutyd**.
- Wybór leku w przypadku występowania mechanicznych powikłań otyłości:
  - u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (KOA) w pierwszej kolejności, jako lek 1. wyboru, należy rozważyć **semaglutyd**.



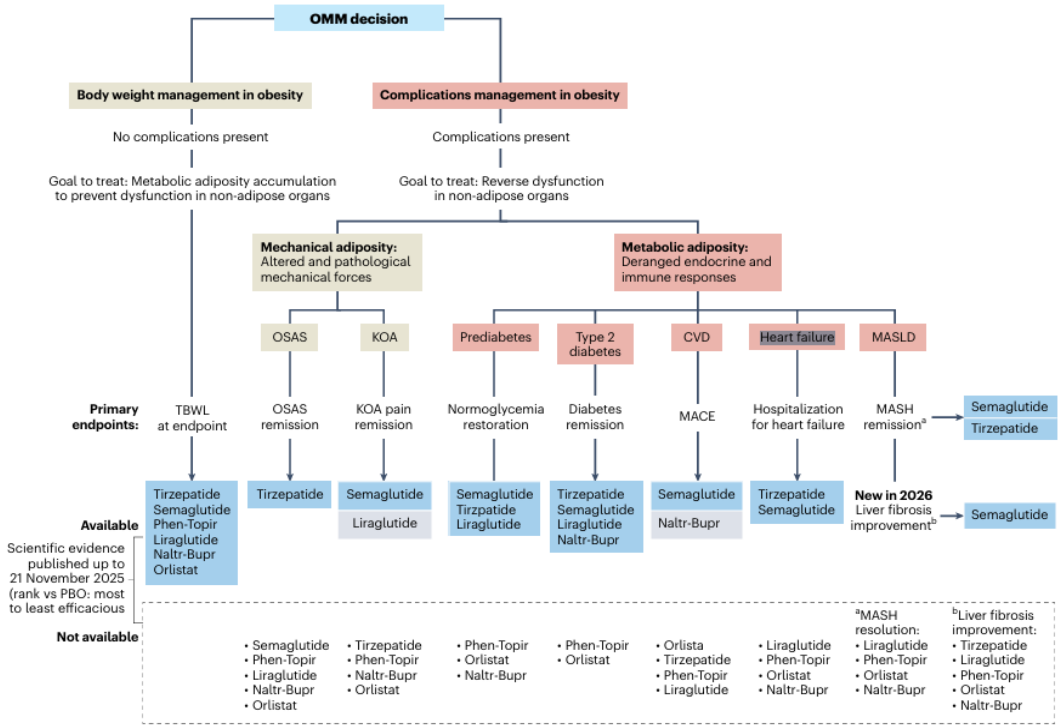
Fragment schematu wybory farmakoterapii w leczeniu otyłości i jej powikłań Ryc. 2. publikacji PTLO 2026.

Dodatkowe rekomendacje:

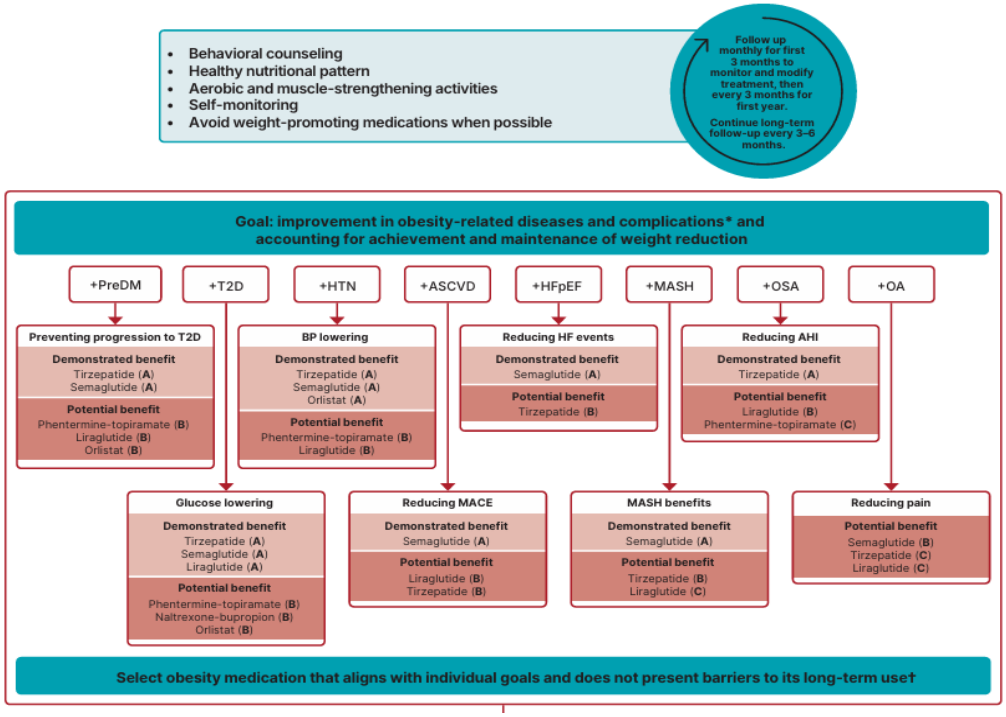
- Wdrożenie leczenia farmakologicznego nie zwalnia z konieczności prowadzenia kompleksowej terapii niefarmakologicznej otyłości. Farmakoterapię należy stosować wraz z dietą o zmniejszonej wartości kalorycznej i ze zwiększonym wysiłkiem fizycznym.
- Potwierdzeniem skuteczności farmakoterapii jest zmniejszenie wyjściowej masy ciała o ≥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.
- Najsilniej działającymi, najskuteczniejszymi i najintensywniej obecnie badanymi lekami zarejestrowanymi do leczenia otyłości są **semaglutyd** (w tym w najnowszej zarejestrowanej dawce 7,2 mg) i tirzepatyd.

Nowe leki w farmakoterapii otyłości

semaglutyd doustny (agonista receptora GLP-1) – w fazie badań klinicznych nad leczeniem otyłości.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EASO 2026 (Europa)	**Zasady farmakologicznego leczenia otyłości i jej powikłań** Algorytmu postepowania opracowany dla osób z otyłością • Leczenie farmakologicznege 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: ○ KOA: **semaglutyd**, liraglutyd; ○ stan przedcukrzycowy: **semaglutyd**, tirzepatyd, liraglutyd; ○ cukrzyca typu 2: tirzepatyd, **semaglutyd**, liraglutyd, naltrekson z bupropionem; ○ ChSN: **semaglutyd**, naltrekson z bupropionem; ○ niewydolność serca: tirzepatyd, **semaglutyd**; ○ remisja MASH: **semaglutyd**, tirzepatyd; ○ poprawa włóknienia wątroby: **semaglutyd**.  Fragment schematu algorytmu postepowania opracowany przez EASO dla osób z otyłością (EASO 2026). Źródło: OTOW.4131.4.2026 oraz dokumenty źródłowe
NICE 2026 (Wielka Brytania)	**Leki stosowane w leczeniu nadwagi i otyłości (dorośli)** • 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/m^2 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/m^2 lub więcej, lub początkowym wskaźnikiem BMI wynoszącym od 30,0 kg/m^2 do 34,9 kg/m^2, 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/m^2 oraz hiperglikemii bez cukrzycy i wysokim ryzyku chorób sercowo-naczyniowych. • Orlistat – dla osób dorosłych z BMI wynoszącym 30 kg/m^2 lub więcej albo z BMI wynoszącym 28 kg/m^2 lub więcej i towarzyszącymi czynnikami ryzyka. **Semaglutyd** i liraglutyd są zalecane do stosowania w ramach specjalistycznych programów leczenia otyłości, do których pacjenci mają zwykle dostęp przez okres do 2 lat.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• 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 ≥5% redukcji masy ciała stosowania w maksymalnie tolerowanej dawce: o po 12 tygodniach (liraglutyd, orlistat); o po 6 miesiącach (tirzepatyd, **semaglutyd**). Należy oferować wsparcie w utrzymaniu utraty masy ciała osobom, które odstawiają leki stosowane w leczeniu otyłości. Źródło: OTOW.4131.4.2026 oraz dokumenty źródłowe
ADA 2026 USA	**Leczenie farmakologiczne otyłości u osób dorosłych:** • Odżywianie, aktywność fizyczna oraz terapia behawioralna powinny być stosowane w połączeniu z farmakoterapią otyłości w celu osiągnięcia celów zdrowotnych [A]. • Należy dążyć do trwałej redukcji wyjściowej masy ciała o ≥5%, co może przynieść klinicznie istotne korzyści zdrowotne [A]. Należy dążyć do redukcji ≥10% w celu leczenia wielu chorób lub powikłań związanych z otyłością [A]; w niektórych przypadkach wskazana może być redukcja ≥15% dla uzyskania większej korzyści terapeutycznej [B]. • U dorosłych pacjentów z nadwagą lub otyłością i stanem przedcukrzycowym plan leczenia powinien uwzględniać w pierwszej kolejności leki stosowane w leczeniu otyłości, dla których wykazano skuteczność w zapobieganiu progresji do cukrzycy typu 2 (T2D) [A, B]. • U osób dorosłych z nadwagą lub otyłością i cukrzycą typu 2 preferowanym lekiem stosowanym w leczeniu otyłości powinien być agonista receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1 (**GLP-1RA**) lub podwójny agonista receptora polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy i receptora peptydu glukagonopodobnego peptyd 1 (podwójny GIP/GLP-1RA), ze względu na ich skuteczność w zmniejszaniu masy ciała i obniżaniu stężenia glukozy [A]. • U dorosłych pacjentów z nadwagą lub otyłością i nadciśnieniem tętniczym plan leczenia powinien w pierwszej kolejności uwzględniać leki stosowane w leczeniu otyłości, dla których wykazano korzystny wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego [A, B]. • U dorosłych z nadwagą lub otyłością oraz rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, 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 niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową 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 umiarkowanym do ciężkiego obturacyjnym bezdechem sennym (OSA) należy preferować leki wykazujące poprawę bezdechu sennego. [A, B, C]. • Po osiągnięciu celów terapeutycznych należy kontynuować przyjmowanie leków przeciw otyłości w celu utrzymania korzyści zdrowotnych, ponieważ przerwanie leczenia często prowadzi do ponownego zwiększenia masy ciała oraz pogorszenia lub ponownego wystąpienia czynników ryzyka sercowo-metabolicznego lub chorób i powikłań związanych z otyłością [A]. Zindywidualizowana dawka podtrzymująca powinna zapewniać równowagę między skutecznością, korzyściami zdrowotnymi i tolerancją, a zatem nie musi odpowiadać maksymalnej zatwierdzonej dawce [A]. • Po rozpoczęciu stosowania leku przeciwotyłościowego pracownicy ochrony zdrowia powinni zapewnić wizyty kontrolne u pacjentów co najmniej raz w miesiącu w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia w celu wspierania prawidłowego stosowania leku poprzez ocenę skuteczności, postępowanie w przypadku działań niepożądanych oraz monitorowanie stanu zdrowia [B]. Wizyty kontrolne mogą odbywać się za pośrednictwem telemedycyny lub być prowadzone przez członków interdyscyplinarnego zespołu terapeutycznego, takich jak zarejestrowani dietetycy lub pielęgniarki, w celu zapewnienia terminowej i skutecznej opieki [C]. • Przez pozostałą część pierwszego roku leczenia farmakologicznego otyłości pacjenci powinni odbywać wizyty kontrolne co najmniej co 3 miesiące u przeszkolonych pracowników ochrony zdrowia w celu dalszego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia [C]. Następnie częstość wizyt kontrolnych może zostać zmniejszona do jednej wizyty co 6 miesięcy w ramach długoterminowego leczenia [C].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	 Fragment schematu Fig. 2.2. publikacji ADA 2026. *Poziom dowodów:* *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* Źródło: OTOW.4131.4.2026 oraz dokumenty źródłowe
KLRWP i PTLO 2025 (Polska)	**Zalecenia dotyczące postępowania u dorosłych chorych na otyłość** <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/m^2 lub z BMI ≥27 kg/m^2 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 chlorowodorku naltreksonu i chlorowodorku 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. U pacjentów z zaburzeniami węglowodanowymi/cukrzycą, spożywających jedzenie pod wpływem emocji lub z rozpoznanym zaburzeniem z napadami objadania się (ang. *binge eating disorder*, BED) bądź zespołem nocnego jedzenia (ang. *night eating syndrome*, 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. Źródło: OTOW.4131.4.2026

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESC 2025 (Europa)	**Otyłość i choroby układu sercowo-naczyniowego** **Strategie leczenia otyłości: leczenie farmakologiczne** W przypadku nieuzyskania wystarczającej redukcji masy ciała pomimo zastosowania interwencji dotyczących stylu życia (w tym: sposób żywienia, aktywność fizyczna i/lub wsparcie psychologiczne) należy rozważyć wdrożenie farmakoterapii przeciwotyłościowej. Farmakoterapia zazwyczaj wskazana do stosowania w skojarzeniu z modyfikacją stylu życia u pacjentów z BMI ≥30 kg/m^2 lub BMI ≥27 kg/m^2 oraz co najmniej jedną chorobą współistniejącą. Zarejestrowane leki stosowane w leczeniu otyłości. • orlistat; • naltrekson z bupropionem; • GLP-1RA: liraglutyd i **semaglutyd**; • tirzepatyd; • setmelanotyd (stosowany w bardzo rzadkich, genetycznie potwierdzonych przypadkach zaburzeń wynikających z niedoboru receptora MC4R). Orlistat oraz bupropion/naltrekson należy stosować ostrożnie jako leki stosowane w leczeniu otyłości, szczególnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, ze względu na ich ograniczony wpływ na masę ciała, ograniczoną liczbę dowodów dotyczących bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz obawy związane z potencjalnym długoterminowym ryzykiem sercowo-naczyniowym. GLP-1RA są skuteczni w redukcji masy ciała oraz poprawie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Obecnie jedyną interwencją ukierunkowaną na redukcję masy ciała, dla której wykazano wpływ na wyniki kliniczne u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową bez cukrzycy typu 2, jest **semaglutyd** w dawce 2,4 mg podawany raz w tygodniu. Efekty leczenia są ograniczone do okresu trwania terapii. Długoterminowe skutki oraz utrzymanie skuteczności leków stosowanych w leczeniu otyłości wymagają dalszych badań. **Zalecenia wytycznych dotyczące GLP-1RA:** • Leki przeciwcukrzycowe wykazujące wpływ na redukcję masy ciała (np. GLP-1RA) należy rozważyć u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadwagą lub otyłością w celu zmniejszenia masy ciała [*klasa zaleceń: IIa; poziom wiarygodności dowodów: B*]. • GLP-1RA o udokumentowanych korzyściach sercowo-naczyniowych (liraglutyd, **semaglutyd** podawany podskórnie, dulaglutyd, efpeglenatyd) są zalecani u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego stężenia HbA1c lub docelowej wartości HbA1c oraz niezależnie od jednoczesnego stosowania innych leków obniżających stężenie glukozy [*klasa zaleceń: I; poziom wiarygodności dowodów: A*]. • **Semaglutyd**, należy rozważyć u pacjentów z nadwagą (BMI >27 kg/m^2) lub otyłością oraz przewlekłym zespołem wieńcowym, bez cukrzycy, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu [*klasa zaleceń: IIa; poziom wiarygodności dowodów: B*]. *Klasa zaleceń:* *I – Jest zalecane / jest wskazane. Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub procedura są korzystne, użyteczne i skuteczne.* *II – Istnieją sprzeczne dowody i/lub rozbieżności opinii dotyczące użyteczności/skuteczności danego leczenia lub procedury.* *IIa – Należy rozważyć. Większość dowodów/opinii przemawia za użytecznością/skutecznością.* *IIb – Można rozważyć. Użyteczność/skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dowody/opinie.* *III – Nie jest zalecane. Istnieją dowody naukowe lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub procedura nie są użyteczne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.* *Poziomy wiarygodności dowodów:* *A – Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.* *B – Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.* *C – Konsensus opinii ekspertów i/lub wyniki małych badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.*

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Najlepsza opieka wspomagająca (BSC) rozumiana jako dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna	TAK	Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora wskazano w APD wnioskodawcy w rodz. 4. oraz w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych.	Mając na uwadze zalecenia wytycznych klinicznych, w analizach wnioskodawcy dokonano prawidłowego wyboru komparatora. Patrz komentarz pod tabelą.

Należy jednocześnie podkreślić, iż wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach (AKL, AE oraz BIA) wszystkich potencjalnych komparatorów (w tym analogów GLP-1 [dulaglutyd, produkty lecznicze zawierające semaglutyd inne niż wnioskowany produkt leczniczy], preparatu złożonego zawierającego insulinę glargine i liksysenatyd oraz agonisty receptorów GIP i GLP-1 [tirzepatyd]). Należy przy tym zaznaczyć, że kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego częściowo pokrywają się ze wskazaniami refundacyjnymi dla ww. technologii, co uzasadnia rozważenie ich jako potencjalnych komparatorów.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17.06.2026 r.[6] produkt leczniczy dulaglutyd (Trulicity) oraz insulina glargina + liksysenatyd (Suliqua) są dostępne w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m^2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu. Ponadto zgodnie z aktualnymi wytycznymi (ESC 2025) agoniści receptora GLP-1, w tym semaglutyd i dulaglutyd, stanowią zalecaną opcję terapeutyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Warto zaznaczyć, że produkt leczniczy Mounjaro KwikPen (tirzepatyd) był przedmiotem oceny Agencji w 2026 r. w ramach programu lekowego „Leczenie choroby otyłościowej (ICD-10: E.66)". Na dzień ukończenia prac nad niniejszym raportem nie odnaleziono informacji potwierdzających zakończenie procesu refundacyjnego produktu leczniczego Mounjaro KwikPen przez Ministra Zdrowia.

W odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych OTOW.4131.10.2026 z dnia 28.08.2026 r. w „Uwaga 1" wnioskodawca przedstawił szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora w przedstawionych analizach.

[6] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r [dostęp:16.09.2026].

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 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Zgodna z PL: • Populacja A: populacja obejmująca pacjentów w wieku od 18 do 26 r. ż. (w momencie kwalifikacji); z udokumentowanym brakiem istotnej (≥5%) redukcji masy ciała w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego prowadzonego przez czas co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu; ze wskaźnikiem masy ciała (body mass index, BMI) ≥ 35 kg/m2 oraz potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, lub obturacyjnym bezdechem sennym (OSA) - potwierdzonym wynikiem badania polisomnograficznego/poligraficznego lub stanem przedcukrzycowym; • Populacja B: populacja obejmująca pacjentów wieku od 18 r. ż.; ze wskaźnikiem masy ciała (body mass index, BMI) ≥ 40 kg/m2; z co najmniej jednym z poniższych: o niewydolność narządowa i stany ostre (…); o bariera techniczna (Diagnostyka i Zabiegi) (…) o powikłania tkankowe i infekcyjne (Oporne na leczenie) (…); o zdrowie psychiczne – udokumentowany ciężki epizod depresyjny pozostający w istotnym związku klinicznym z progresją otyłości i brakiem mobilności- potwierdzony w ocenie psychiatrycznej (pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarza psychiatry).	• niespełnienie kryteriów włączenia; • badania przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej; • badania prowadzone wyłącznie w specyficznych subpopulacjach pacjentów z otyłością, które nie odpowiadają populacji docelowej programu lekowego.	Brak uwag
Interwencja	Semaglutyd (Wegovy) stosowany wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym, w dawkowaniu zgodnym z zapisami w Charakterystyce Produkt Leczniczego (ChPL)	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag
Komparatory	Najlepsza opieka wspomagająca (BSC) rozumiana jako dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna	Inne komparatory	Brak uwag
Punkty końcowe	Skuteczność: • procentowa zmiana masy ciała; • odsetek uczestników z redukcją masy ciała o ≥5%; • odsetek uczestników z redukcją masy ciała o ≥10%; • odsetek uczestników z redukcją masy ciała o ≥15%; • zmiana obwodu talii; • zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego; • zmiana wyniku w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego; • zmiana wyniku w skali IWQOL-Lite-CT dla funkcji fizycznych;	• doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia; • wyniki dotyczące punktów końcowych innych niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, niezależnie od ich hierarchii w badaniu (tj. pierwszorzędowe, drugorzędowe potwierdzające, drugorzędowe lub wspomagające drugorzędowe).	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane przedstawione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych		
Typ badań	• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • badania kliniczne bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) z liczbą pacjentów ≥5 000, • przeglądy systematyczne	• prace przeglądowe i poglądowe, • opisy przypadków, opisy serii przypadków, • przeglądy niesystematyczne, • badania kliniczne fazy I i II, • analizy eksploracyjne, • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) z liczbą pacjentów <5 000 i/lub przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej i/lub przedstawiające wyniki z baz danych takich jak FAERS, VigiBase, • analizy post-*hoc*	Brak uwag
Inne kryteria	• Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT fazy III wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia po dłuższym czasie obserwacji • Publikacje w języku angielskim i polskim	• raporty badań klinicznych, • listy do redakcji, • doniesienia konferencyjne, • wersja edytorska artykułu • Publikacje w innych językach niż angielski i polski	Brak uwag

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach pierwotnej analizy klinicznej wnioskodawcy uwzględniono badania dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa semaglutydu stosowanego w leczeniu otyłości:

- trzy badania randomizowane: STEP 1, STEP 5 oraz STEP TEENS (w populacji pacjentów nastoletnich – populacja niezgodna z uzgodnionym programem lekowym);
- cztery badania efektywności praktycznej: badanie oceniające bezpieczeństwo terapii – Disse 2025, oraz badania oceniające skuteczności i bezpieczeństwo terapii – Ruseva 2025, Smolderen 2025, Toliver 2025;
- jedno opracowanie wtórne Liu 2025 – przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo 10 różnych terapii zatwierdzonych przed FDA lub EMA w leczeniu otyłości w tym semaglutydu.

W ramach Uzupełnień do analiz wnioskodawcy w wyniku aktualizacji przeglądu uwzględniono dodatkowo:

- badania randomizowane - STEP 3, STEP 10, STEP-HFpEF oraz STEP UP (w pierwotnej AKL wnioskodawcy uwzględnione jedynie w dyskusji analizy);
- dwa badania efektywności rzeczywistej – Ruseva 2026 oraz Talay 2026;
- pięć opracowań wtórnych – Nong 2026, Vienghirun 2026, De Luca 2026, Shi 2024, Barazzoni 2026.

Skrótową charakterystykę badań randomizowanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
STEP 1 (Wilding 2021) Źródło finansowania: Novo Nordisk	- randomizowane (2:1), - kontrolowane, - podwójnie zaślepione, - badanie kliniczne III fazy, - wieloośrodkowe, - hipoteza: *superiority*. **Interwencje**: • Semglutyd 2,4 mg – podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z interwencją dotyczącą stylu życia.	- wiek ≥ 18 lat; - BMI ≥30,0 kg/m² lub BMI ≥27,0 kg/m² przy obecności co najmniej jednej z następujących chorób współistniejących związanych z masą ciała (leczonych lub nie): nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny (OSA) lub choroba sercowo-naczyniowa (CVD); - historia co najmniej jednej nieudanej próby redukcji masy ciała zgłoszonej przez uczestnika;	Pierwszorzędowe: • procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia; • odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5% w 68. tygodniu. Pozostałe (wybrane) • odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10% w 68. tygodniu;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	• Placebo – podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z interwencją dotyczącą stylu życia Interwencja dotycząca stylu życia obejmowała dietę z deficytem 500 kcal/dobę oraz zwiększenie aktywności fizycznej do 150 min/tydzień. **Czas obserwacji** 68 tygodni – skuteczność; 75 tygodni – bezpieczeństwo	Nie kwalifikowano m.in. pacjentów (wybrane kryteria): z cukrzycą typu 1 lub 2; osób, które leczyły się farmakologiczne w celu redukcji masy ciała w ciągu 90 dni przed kwalifikacją; historią dużej depresji w ciągu 2 lat i historią próby samobójczej; niewydolnością serca NYHA IV **Liczba pacjentów**: Semaglutyd: (N=1 306) Placebo (N=655)	• odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15% w 68. tygodniu; • profil bezpieczeństwa • zmiana względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia: o obwód talii (cm); o skurczowe ciśnienie tętnicze (mm Hg); o wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego; o wynik w skali IWQOL-Lite-CT dla funkcji fizycznych; o parametrów gospodarki węglowodanowej
STEP 5 (Garvey 2022) Źródło finansowania: Novo Nordisk	- randomizowane (1:1), - kontrolowane, - podwójnie zaślepione - badanie kliniczne III fazy, - wieloośrodkowe - hipoteza: superiority **Interwencje**: • Semglutyd 2,4 mg – podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu ze standardową interwencją behawioralną • Placebo - podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu ze standardową interwencją behawioralną Interwencja behawioralna obejmowała konsultacje z dietetykiem lub innym odpowiednio wykwalifikowanym pracownikiem ochrony zdrowia, odbywające się co 4 tygodnie w formie wizyt bezpośrednich lub telefonicznych. Podczas konsultacji uczestnicy otrzymywali zalecenia dotyczące stosowania diety o obniżonej kaloryczności, zakładającej deficyt energetyczny wynoszący 500 kcal na dobę względem zapotrzebowania energetycznego oszacowanego w momencie randomizacji oraz zwiększenia aktywności fizycznej do 150 minut tygodniowo. **Czas obserwacji**: 104 tygodnie – skuteczność; 111 tygodni - bezpieczeństwo	- wiek ≥ 18 lat; - BMI ≥30,0 kg/m² lub BMI ≥27,0 kg/m² przy obecności co najmniej jednej z następujących chorób współistniejących związanych z masą ciała (leczonych lub nie): nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, OSA lub CVD; - historia co najmniej jednej nieudanej próby redukcji masy ciała zgłoszonej przez uczestnika; Nie kwalifikowano m.in. pacjentów (wybrane kryteria): z cukrzycą typu 1 lub 2; osób, które leczyły się farmakologiczne w celu redukcji masy ciała w ciągu 90 dni przed kwalifikacją; historią dużej depresji w ciągu 2 lat i historią próby samobójczej; niewydolnością serca NYHA IV **Liczba pacjentów**: Semaglutyd (N=152) Placebo (N=152)	Pierwszorzędowe: • procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej do 104. tygodnia; • odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5% w 104. tygodniu. Pozostałe (wybrane) • odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10% w 104. tygodniu; • odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15% w 104. tygodniu; • profil bezpieczeństwa • zmiana względem wartości wyjściowej do 104. tygodnia: o obwód talii (cm); o skurczowe ciśnienie tętnicze (mm Hg); o parametrów gospodarki węglowodanowej
STEP 3 (Wadden 2021) Źródło finansowania: Novo Nordisk	- randomizowane (2:1), - kontrolowane, - podwójnie zaślepione - badanie kliniczne III fazy, - wieloośrodkowe - hipoteza: superiority **Interwencje**: • Semglutyd 2,4 mg – podskórnie raz w tygodniu w połączeniu z **intensywną interwencją dotyczącą stylu życia (**ang. *intensive behavioural therapy*, ITB**)** • Placebo - podskórnie raz w tygodniu w połączeniu z ITB	- wiek ≥ 18 lat; - BMI ≥30,0 kg/m² lub BMI ≥27,0 kg/m² przy obecności co najmniej jednej z następujących chorób współistniejących związanych z masą ciała (leczonych lub nie): nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, OSA lub CVD; - historia co najmniej jednej nieudanej próby redukcji masy ciała zgłoszonej przez uczestnika; Nie kwalifikowano m.in. pacjentów (wybrane kryteria): z cukrzycą typu 1 lub 2; osób, które leczyły się farmakologiczne w celu redukcji masy ciała w ciągu 90 dni przed kwalifikacją; historią dużej depresji	<u>Pierwszorzędowe</u>: • procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia; • odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5% w 68. tygodniu. <u>Pozostałe</u> (wybrane) • odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10% w 68. tygodniu; • odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15% w 68. tygodniu; • profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Intensywna interwencja dotycząca stylu życia obejmującą dietę niskokaloryczną (1 000–1 200 kcal/dobę przez pierwsze 8 tygodni, następnie 1 200–1 800 kcal/dobę), stopniowo zwiększaną aktywność fizyczną (od 100 do 200 min/tydzień) oraz 30 indywidualnych wizyt z dietetykiem dotyczących diety, aktywności fizycznej i strategii behawioralnych. **Czas obserwacji** 68 tygodni – skuteczność; 75 tygodni - bezpieczeństwo	w ciągu 2 lat i historią próby samobójczej; niewydolnością serca NYHA IV **Liczba pacjentów**: Semaglutyd 2,4 mg (N=407) Placebo (N=204)	• zmiana względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia: o obwód talii (cm); o skurczowe ciśnienie tętnicze (mm Hg); o wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego; o parametrów gospodarki węglowodanowej
STEP 10 (McGowan 2024) Źródło finansowania: Novo Nordisk	- randomizowane (2:1), - kontrolowane, - podwójnie zaślepione - badanie kliniczne III fazy, - wieloośrodkowe - hipoteza: superiority **Interwencje**: • Semglutyd 2,4 mg • Placebo W trakcie 52-tygodniowej fazy głównej uczestnicy otrzymywali indywidualne poradnictwo dietetyczne i dotyczące aktywności fizycznej, prowadzone przez dietetyków lub wykwalifikowany personel medyczny. **Czas obserwacji**: 80 tygodni: 52 tygodnie fazy głównej (okres leczenia) oraz 28 tygodni okresu bez leczenia; bezpieczeństwo oceniano przez cały 80-tygodniowy okres badania	- wiek ≥18 lat; - BMI ≥30,0 kg/m²**;** **- stan przedcukrzycowy (PDM)** zdefiniowany jako występowanie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: - HbA1c 6,0–6,4% (42–47 mmol/mol), włącznie, oznaczone w centralnym laboratorium podczas kwalifikacji; - glikemia w osoczu na czczo (FPG) 5,5–6,9 mmol/l (99–125 mg/dl), oznaczona w centralnym laboratorium podczas kwalifikacji; Nie kwalifikowano m.in. pacjentów (wybrane kryteria): z cukrzycą typu 1 lub 2; osób, które leczyły się farmakologiczne w celu redukcji masy ciała w ciągu 90 dni przed kwalifikacją; historią dużej depresji; niewydolnością serca NYHA IV. **Liczba pacjentów**: Semaglutyd 2,4 mg (N=138) Placebo (N=69)	Pierwszorzędowe: • procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia; • odsetek uczestników, u których nastąpiła normalizacja glikemii (przejście do normoglikemii) od 0. do 52. tygodnia. Pozostałe (wybrane) • odsetek uczestników z redukcją masy ciała w 52. Tygodniu o o ≥5% o ≥10%; o ≥15%; o ≥20%; • Bezpieczeństwo i tolerancja • zmiana względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia: o poziom HbA1c (%); o stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l); o obwód talii (cm); o skurczowe ciśnienie tętnicze (mm Hg); o wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego;
STEP HFpEF (Kosiborod 2023) Źródło finansowania: Novo Nordisk	- randomizowane (1:1), - kontrolowane, - podwójnie zaślepione - badanie kliniczne III fazy, - wieloośrodkowe - hipoteza: superiority **Interwencje**: • Semglutyd 2,4 mg podawane podskórnie raz w tygodniu • Placebo podawane podskórnie raz w tygodniu Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutydu w dawce 2,4 mg raz w tygodniu w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z otyłością i **niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową** (HFpEF). **Czas obserwacji:**	- wiek ≥ 18 lat; - BMI ≥30,0 kg/m²; - klasa NYHA II-IV; - LVEF ≥45% podczas badania przesiewowego; - brak hospitalizacji z powodu niewydolności serca (ang. *Heart Failure*, HF) między badaniem przesiewowym a randomizacją; - zdolność do wykonania testu 6-minutowego marszu (6MWT) podczas badania przesiewowego z minimalnym dystansem 100 metrów; - wynik podsumowania klinicznego KCCQ <90 podczas badania przesiewowego; oraz co najmniej jedno z poniższych kryteriów: - podwyższone ciśnienia napełniania lewej komory (na podstawie bezpośrednich pomiarów inwazyjnych), - podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych (z progami zależnymi od wartości BMI w punkcie wyjściowym)	Pierwszorzędowe: • procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia; • zmiana w wyniku KCCQ-CSS. Pozostałe (wybrane) • odsetek uczestników z redukcją masy ciała w 52. Tygodniu o o ≥10%; o ≥15%; o ≥20%; • Bezpieczeństwo i tolerancja • zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym (6MWD) pomiędzy punktem wyjścia a 52. tygodniem; • hierarchiczny złożony punkt końcowy (obejmujący zdarzenia związane ze zgonem, niewydolnością

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	57 tygodni: 52 tygodnie fazy leczenia oraz 5 tygodni okresu obserwacji po zakończeniu leczenia **Liczba pacjentów**: Semaglutyd 2,4 mg (N=263) Placebo (N=266)	z towarzyszącymi nieprawidłowościami echokardiograficznymi lub - hospitalizację z powodu niewydolności serca w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, w połączeniu z utrzymującym się leczeniem diuretykiem bądź nieprawidłowościami echokardiograficznymi. Nie kwalifikowano m.in. pacjentów (wybrane kryteria): - cukrzyca typu 1 lub 2; - zawał mięśnia sercowego (MI), udar mózgu, hospitalizacja z powodu HF, niestabilna dławica piersiowa lub przemijający napad niedokrwienny (TIA) w ciągu 30 dni przed dniem badania przesiewowego; - skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) >160 mmHg podczas badania przesiewowego; - planowana rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych; -zachowania samobójcze	serca, wyniki KCCQ-CSS i 6MWD) • zmiana względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia: o obwód talii (cm); o skurczowe ciśnienie tętnicze (mm Hg);
STEP UP (Wharton 2025) Źródło finansowania: Novo Nordisk	- randomizowane (5:1:1), - kontrolowane, - podwójnie zaślepione - badanie kliniczne III fazy, - wieloośrodkowe - hipoteza: superiority **Interwencje**: • Semaglutyd 7,4 mg podawane podskórnie raz w tygodniu w połączeniu z interwencją stylu życia. • Semglutyd 2,4 mg podawane podskórnie raz w tygodniu w połączeniu z interwencją stylu życia. • Placebo podawane podskórnie raz w tygodniu w połączeniu z interwencją stylu życia. Interwencja stylu życia obejmowała dietę o zredukowanej kaloryczności (–500 kcal/dobę) oraz zwiększoną aktywność fizyczną (≥150 minut tygodniowo). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa **semaglutydu w nowej, wyższej dawce 7,2 mg w porównaniu z semaglutydem 2,4 mg oraz placebo** u dorosłych z otyłością bez cukrzycy typu 2 **Czas obserwacji:** 72 tygodnie – skuteczność; 81 tygodni - bezpieczeństwo	- wiek ≥ 18 lat; - BMI ≥30,0 kg/m²; - historia co najmniej jednej nieudanej próby dietetycznej redukcji masy ciała zgłoszonej przez uczestnika; Nie kwalifikowano m.in. pacjentów (wybrane kryteria): z cukrzycą typu 1 lub 2; osób, które leczyły się farmakologiczne w celu redukcji masy ciała w ciągu 90 dni przed kwalifikacją; aktywną depresją i historią próby samobójczej; niewydolnością serca NYHA IV **Liczba pacjentów**: Semaglutyd 7,2 mg (N=1 005) Semaglutyd 2,4 mg (N=201) Placebo (N=201)	<u>Pierwszorzędowe</u>: • procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej do 72. Tygodnia - semaglutyd 7,2 mg vs placebo; • odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5% w 72. tygodniu - semaglutyd 7,2 mg vs placebo. <u>Pozostałe</u> (wybrane) • procentowa zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej do 72. tygodnia – semaglutyd 7,2 mg vs semaglutyd 2,4 mg; • zmiana obwodu talii (cm) względem wartości wyjściowej do 72. tygodnia – semaglutyd 7,2 mg vs placebo; • odsetek uczestników z redukcją masy ciała: o ≥10% – semaglutyd 7,2 mg vs placebo; o ≥15% – semaglutyd 7,2 mg vs placebo; o ≥20% – semaglutyd 7,2 mg vs semaglutyd 2,4 mg oraz vs placebo; o ≥25% – semaglutyd 7,2 mg vs semaglutyd 2,4 mg oraz vs placebo • zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (mm Hg) • parametrów gospodarki węglowodanowej • profil bezpieczeństwa

Szczegółowy opis badań STEP 1 i STEP 5 znajduje się w rozdziale 4.2.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale „Uwaga 6.”, na stronach: 124-137 dla badania STEP 3, 170-179 dla badania STEP 10, 195-208 dla badania STEP HFpEF oraz rozdziale „Uwaga 7.” str. 229-241 dla badania STEP UP Uzupełnień do analiz wnioskodawcy. Szczegółowe charakterystyki

procedur, którym zostały poddane osoby badane z badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej znajdują się w rozdziale „Uwaga 9.” na stronach 298-230 uzupełnień do analiz wnioskodawcy.

Charakterystyki badań efektywności praktycznej znajdują się rozdziale 4.6.1. AKL wnioskodawcy oraz w rozdziale „Uwaga 8.” Uzupełnień AKL wnioskodawcy str. 278-285.

Charakterystyki opracowań wtórnych znajdują się w rozdziałach „Uwaga 3.” (tabela 11, str. 25-31) Uzupełnień do analiz wnioskodawcy oraz rozdziale 4.1. AKL wnioskodawcy.

Charakterystyki populacji pacjentów z badań

Opisy charakterystyk populacji ogólnej badań klinicznych STEP 1 i STEP 5 znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.2.1.4.1. Dla pozostałych badań klinicznych charakterystyki populacji ogólnych znajdują się w Uzupełnieniach analiz wnioskodawcy” na stronach: 130 dla badania STEP 3 (tabela nr 100), 175 dla badania STEP 10 (tabela nr 147), 201 dla badania STEP HFpEF (tabela nr 175), 234 dla badania STEP UP (tabela nr 208).

Charakterystyki populacji badań efektywności praktycznej znajdują się w rozdziale „Uwaga 8.” Uzupełnień AKL wnioskodawcy str. 286-297. Szczegółowy opis wyników skuteczności i bezpieczeństwa badań efektywności praktycznej znajduje się w rozdziale 4.6.2. AKL wnioskodawcy oraz w rozdziale „Uwaga 10.” Uzupełnień analiz wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena jakości badań

Badania kliniczne

Szczegółowa ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy badań randomizowanych wg Cochrane Handbook znajduje się w rozdziałach 4.2.1.2 AKL wnioskodawcy (w badaniach STEP 1 i STEP 2 ryzyko oceniono na niskie). Ocena badań randomizowanych wg. RoB 2 znajduje się w rozdz. „Uwaga 4.” i Aneks 1.1. Uzupełnień analiz wnioskodawcy. We wszystkich ocenianych punktach końcowych w ramach analizowanych badaniach randomizowanych ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane oceniono jako niskie. Należy mieć na uwadze, że ocena dotyczy analiz dla pierwotnej, pełnej populacji badania, natomiast dla wyników subpopulacyjnych nie przeprowadzano odrębnej pełnej oceny ryzyka błędu systematycznego.

Opracowania wtórne

Ocena dla opracowań wtórnych AMSTAR 2 znajduje się rozdziale 8.3. oraz wg kryteriów Cook’a w rozdziale 8.4. AKL wnioskodawcy. Jakość włączonego do pierwotnej AKL wnioskodawcy badania wtórnego Liu 2025 oceniono na umiarkowaną w skali AMSTAR 2. Nie oceniono jakości opracowań wtórnych uwzględnionych w ramach Uzupełnień analiz wnioskodawcy.

Badania efektywności praktycznej

Ocena jakości badań efektywności praktycznej wg kryteriów NICE znajduje się w rozdz. 8.5. AKL wnioskodawcy oraz w skali NOS w Uzupełnieniach analiz rozdział „Uwaga 3.” (tabela 12, str. 35) oraz Aneks 1.2.

W pierwotnej analizie klinicznej wnioskodawcy jakość jednoramiennego badania Disse 2025 oceniono za pomocą skali NICE, według której charakteryzowało się ono średnią jakością i uzyskało 5/8 punktów w skali. W przypadku jednego badania nie dokonano oceny jakości badania opartego na danych medycznych pochodzące z programu wsparcia *WeGoTogether* (Toliver 2025) ze względu na niezidentyfikowanie właściwej do tego celu skali. W ramach Uzupełnień analiz wnioskodawcy oceniono dwa nowo włączone badania Talay 2026 oraz Ruseva 2026 jak również badania Smolderen 2025 i Ruseva 2025, które pierwotnie nie zostały ocenione w analizie klinicznej – z użyciem skali NOS. Najwyższą ocenę jakości metodologicznej (9/9) uzyskały badania Smolderen 2025 i Ruseva 2026. Badanie Ruseva 2025 uzyskało nieco niższą ocenę (8/9), m.in. ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących zmiany masy ciała i biomarkerów kardiometabolicznych. Badanie Talay 2026 uzyskało ocenę pośrednią (5–7/9, zależnie od analizowanego porównania).

Ograniczenia badań wskazane przez wnioskodawcę (rozdział „Uwaga 10” str. 312-313, Uzupełnienia analiz wnioskodawcy)

Badania kliniczne

Autorzy badania STEP 1 podali, że ograniczeniem tego badania jest przewaga kobiet biorących udział w badaniu w porównaniu do mężczyzn, stosunkowo krótki czas trwania badania, wykluczenie osób z cukrzycą

typu 2 oraz możliwość, że uczestnicy zakwalifikowani do badania stanowili podgrupę bardziej zaangażowaną w działania na rzecz redukcji masy ciała niż ogólna populacja.

W badaniu STEP 5 również jako ograniczenie podano przewagę uczestniczek płci żeńskiej w badanej populacji. Ponadto, chociaż jednolity charakter zalecanego deficytu spożycia pokarmów, cel aktywności fizycznej i częstotliwość konsultacji zapewniały spójność, może to nie odzwierciedlać w pełni potrzeby podejścia dostosowanego do profilu zdrowotnego poszczególnych osób lub różnych populacji w praktyce klinicznej. Niemniej jednak, poza przestrzeganiem określonych kryteriów dotyczących doradztwa w zakresie diety i aktywności fizycznej, interwencja behawioralna była realizowana przez poszczególne ośrodki badawcze niezależnie, co umożliwiało pewien stopień lokalnego dostosowania i zwiększało potencjalną przydatność wyników w warunkach rzeczywistych.

W badaniu STEP 10 jako ograniczenia wskazano przewagę kobiet oraz osób rasy białej w badanej populacji, co może ograniczać możliwość uogólnienia wyników na bardziej zróżnicowaną populację, a także stosunkowo niewielką liczebność całej populacji badania. Ponadto wartości glikemii na czczo i HbA1c, które stanowiły kryteria włączenia do badania, znajdowały się w dolnym zakresie wartości charakterystycznych dla stanu przedcukrzycowego. W związku z tym populacja charakteryzująca się bardziej nasilonym stanem przedcukrzycowym mogłaby uzyskać większą poprawę parametrów glikemicznych niż obserwowana w badaniu. Ograniczeniem był również 80-tygodniowy okres obserwacji, który nie pozwalał na ocenę długoterminowych korzyści ze stosowania semaglutydu, takich jak potencjalne opóźnienie rozwoju cukrzycy typu 2. Ponadto w badaniu nie zastosowano aktywnego komparatora, takiego jak intensywna interwencja dotycząca stylu życia lub metformina, co ogranicza możliwość bezpośredniego odniesienia wyników do innych metod postępowania stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu stanu przedcukrzycowego. W kontekście niniejszej analizy klinicznej brak porównania z metforminą nie stanowi jednak istotnego ograniczenia, ponieważ nie jest ona komparatorem dla analizowanej interwencji. Autorzy wskazali również, że nie było możliwe określenie, w jakim stopniu obserwowane zmniejszenie stężenia HbA1c wynikało z redukcji masy ciała, a w jakim z bezpośredniego działania semaglutydu na gospodarkę glukozową. Ograniczenie to dotyczy jednak wyłącznie interpretacji wyników w populacji osób ze stanem przedcukrzycowym. Stężenie HbA1c nie stanowiło punktu końcowego uwzględnionego w analizie klinicznej, a wyniki dotyczące tego parametru przedstawiono jedynie jako dodatkowe informacje dotyczące skuteczności semaglutydu w populacji ze stanem przedcukrzycowym.

W badaniu STEP-HFpEF jako ograniczenie wskazano małą liczbę uczestników rasy innej niż biała, co może ograniczać możliwość uogólnienia wyników na bardziej zróżnicowane populacje. Badanie zostało zaprojektowane przede wszystkim w celu oceny wpływu semaglutydu na objawy, ograniczenia fizyczne i wydolność wysiłkową, w związku z czym nie miało wystarczającej mocy statystycznej do oceny zdarzeń klinicznych, takich jak hospitalizacje z powodu niewydolności serca czy pilne wizyty z powodu zaostrzenia choroby. Ograniczenie to nie ma jednak istotnego znaczenia dla niniejszej analizy klinicznej, ponieważ wymienione zdarzenia nie stanowiły ocenianych punktów końcowych. Kolejnym ograniczeniem był stosunkowo krótki, 1-roczny okres obserwacji, który nie pozwalał na ocenę trwałości obserwowanych efektów w dłuższym okresie. Ponadto w badaniu nie zbierano szczegółowych danych dotyczących stężenia hemoglobiny glikowanej w punkcie wyjściowym ani podczas obserwacji, chociaż autorzy uznali, że korzyści kliniczne obserwowane w badaniu były prawdopodobnie niezależne od zmian glikemii.

W badaniu STEP UP jako ograniczenie wskazano przewagę kobiet w badanej populacji, co mogło wpływać na możliwość uogólnienia wyników ze względu na różnice związane z płcią. Autorzy zwrócili również uwagę na ograniczenia dotyczące raportowania płci, ponieważ w badaniu nie zbierano informacji dotyczących płci przypisanej przy urodzeniu ani deklarowanej przez uczestników płci lub tożsamości płciowej. Kolejnym ograniczeniem był czas trwania badania – dłuższy okres obserwacji pozwoliłby na dokładniejszą ocenę momentu osiągnięcia maksymalnej redukcji masy ciała oraz dalszego przebiegu zdarzeń niepożądanych, w tym ich ustępowania po zakończeniu lub przerwaniu leczenia. Ograniczeniem była również przyjęta hierarchia statystyczna analiz. Chociaż porównanie semaglutydu w dawce 7,2 mg z dawką 2,4 mg stanowiło potwierdzający punkt końcowy drugorzędowy, eksploracyjne analizy post-hoc obu dawek były niedostatecznie zasilone statystycznie i w związku z tym mogą nie w pełni odzwierciedlać rzeczywistych różnic pomiędzy dawkami. Ponadto zastosowanie proporcji randomizacji 5:1:1, choć umożliwiło zebranie większej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa dawki 7,2 mg, powodowało nierównoliczne grupy badane. Autorzy wskazali również, że w badaniu nie powołano niezależnego komitetu monitorującego dane i bezpieczeństwo, co było uzasadnione wcześniejszym szerokim doświadczeniem dotyczącym stosowania semaglutydu; bezpieczeństwo było jednak monitorowane poprzez comiesięczne badania laboratoryjne oraz regularne posiedzenia komitetu ds. bezpieczeństwa.

W badaniu STEP 3 jako ograniczenie wskazano brak możliwości określenia odrębnego wpływu intensywnej terapii behawioralnej oraz początkowej diety niskokalorycznej na obserwowaną redukcję masy ciała w grupie placebo, a także brak możliwości określenia względnego wpływu tych dodatkowych interwencji w połączeniu

z semaglutydem. Ograniczeniem był również stosunkowo krótki, 68-tygodniowy okres trwania badania, który nie pozwalał na ocenę, czy redukcja masy ciała utrzymałaby się w przypadku kontynuowania leczenia semaglutydem przez dłuższy czas. Ponadto autorzy wskazali na potrzebę dalszej oceny akceptowalności stosowania iniekcyjnego leczenia otyłości przez pacjentów w porównaniu z tradycyjnymi metodami leczenia doustnego.

Badania efektywności praktycznej (rozdział „Uwaga 10" str. 306-309 Uzupełnień analiz wnioskodawcy)

Ruseva 2025

Autorzy publikacji Ruseva 2025 podają, że ograniczeniami badania były:

- *retrospektywny charakter badania oraz wykorzystanie danych rzeczywistych pochodzących z administracyjnych baz danych połączonych z elektroniczną dokumentacją medyczną (EMR);*
- *brak możliwości ustalenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem semaglutydu w dawce 2,4 mg a obserwowanymi wynikami;*
- *nieuwzględnienie wszystkich potencjalnych czynników zakłócających, w szczególności czynników związanych ze stylem życia i zachowaniami pacjentów;*
- *ograniczona możliwość generalizacji wyników ze względu na specyfikę badanej populacji, która składała się głównie z osób rasy białej, kobiet oraz pacjentów posiadających komercyjne ubezpieczenie zdrowotne;*
- *potencjalne obciążenie selekcją (ang. selection bias) wynikające z uwzględnienia osób, które stosowały semaglutyd w dawce 2,4 mg przez 1 rok. Pacjenci ci mogli być bardziej skłonni do kontynuowania leczenia, a jednocześnie mogli częściej doświadczać korzyści z terapii i wykazywać lepsze przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia;*
- *możliwe przeszacowanie skuteczności leczenia w porównaniu z populacją docelową, będące konsekwencją wspomnianej selekcji pacjentów, którzy pozostali w terapii przez rok;*
- *ograniczona dostępność semaglutydu na rynku amerykańskim w okresie prowadzenia badania, co mogło powodować brak dostępu do leczenia lub przerwy w terapii u części pacjentów. W konsekwencji osoby te mogły nie spełnić kryteriów włączenia do badania, co mogło wpłynąć na skład analizowanej populacji.*

Smolderen 2025

Autorzy publikacji Smolderen 2025 podają, że ograniczeniami badania były:

- *obserwacyjny charakter badania, który pomimo zastosowania dopasowania na podstawie wyniku skłonności (ang. propensity score matching) oraz przeprowadzenia licznych analiz wrażliwości nie pozwala całkowicie wykluczyć resztkowego wpływu niezmierzonych czynników zakłócających (ang. residual unmeasured confounding);*
- *stosunkowo krótki okres obserwacji, wynikający z faktu, że semaglutyd w dawce 2,4 mg został zatwierdzony dopiero w 2021 r. Ograniczało to możliwość oceny wyników, których wystąpienie wymaga dłuższego czasu, takich jak nowotwory czy choroby neurodegeneracyjne, a także ocenę potencjalnych długoterminowych efektów stosowania semaglutydu;*
- *konieczność replikacji i walidacji wyników w innych populacjach w celu potwierdzenia uzyskanych wyników i rozszerzenia bazy dowodowej;*
- *ograniczona możliwość generalizacji wyników ze względu na wymóg posiadania przez pacjentów co najmniej 12 miesięcy ciągłego ubezpieczenia przed dniem indeksowym. Kryterium to mogło prowadzić do wykluczenia osób z przerwami w ubezpieczeniu oraz osób należących do populacji o ograniczonym dostępie do opieki zdrowotnej (ang. underserved populations);*
- *wykorzystanie administracyjnych danych dotyczących roszczeń ubezpieczeniowych (ang. administrative claims data), które mogą nie zawierać szczegółowych informacji klinicznych, m.in. dotyczących dokładnego czasu wystąpienia chorób współistniejących i zgonu, ciężkości stanu klinicznego pacjentów oraz szczegółów niezbędnych do prawidłowej identyfikacji przypadków;*
- *związane z powyższym ryzyko błędnej klasyfikacji ekspozycji, punktów końcowych lub zmiennych towarzyszących (ang. misclassification of exposure, outcomes, or covariates).*

Toliver 2025

Autorzy publikacji Toliver 2025 podają, że ograniczeniami badania były:

- *retrospektywny charakter badania, który ogranicza możliwość wyciągania wniosków przyczynowo-skutkowych;*

- *brak grupy kontrolnej, ponieważ program WeGoTogether był dostępny wyłącznie dla pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie semaglutydu w dawce 2,4 mg, co uniemożliwiało bezpośrednie porównanie wyników z pacjentami nieleczonymi;*
- *opieranie się na danych zgłaszanych samodzielnie przez pacjentów (ang. self-reported data), które mogą być obarczone błędem wynikającym z indywidualnego sposobu raportowania danych;*
- *ograniczony zakres gromadzonych informacji dotyczących charakterystyki pacjentów, co uniemożliwiało pełniejszą charakterystykę badanej populacji oraz przeprowadzenie analiz w podgrupach, np. w zależności od obecności lub braku cukrzycy;*
- *brak możliwości potwierdzenia rzeczywistej daty rozpoczęcia leczenia semaglutydem – data pierwszego wstrzyknięcia była zgłaszana przez pacjentów i nie można było zweryfikować, czy rzeczywiście odpowiadała dacie rozpoczęcia stosowania leku;*
- *brak możliwości potwierdzenia ciągłości leczenia semaglutydem w dawce 2,4 mg do momentu wykonania pomiaru masy ciała. Mimo że do analizy w poszczególnych punktach obserwacji włączano wyłącznie pacjentów, którzy zgłosili masę ciała w wymaganym oknie czasowym (±30 dni), nie można było potwierdzić, że pozostawali oni na leczeniu do dnia pomiaru ani że w okresie tym nie występowały istotne przerwy w terapii;*
- *brak możliwości określenia rzeczywistego poziomu przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, ponieważ autorzy jedynie zakładali, że większość pacjentów pozostających aktywnymi użytkownikami platformy WeGoTogether nadal kontynuowała leczenie;*
- *samodzielne określanie przez uczestników poziomu zaangażowania w program WeGoTogether, co mogło prowadzić do różnic w intensywności korzystania ze wsparcia oferowanego w ramach programu.*

Disse 2025

Autorzy publikacji Disse 2025 podają, że ograniczeniami badania były:

- *ograniczony zakres gromadzonych danych, szczególnie w ramach programu wczesnego dostępu (ang. early access program, EAP), przy czym znaczna część wymaganych danych była niedostępna, co ograniczało możliwość przeprowadzenia analiz wielu parametrów;*
- *brak możliwości oceny skuteczności leczenia w ramach EAP ze względu na niewielki odsetek pacjentów, dla których wypełniono formularze na zakończenie obserwacji –14% pacjentów. Wynikało to z krótkiego czasu, jaki lekarze mieli na kontakt z pacjentami i zebranie danych w związku z decyzją o zakończeniu programu EAP;*
- *brak pełnych danych dotyczących skuteczności, w tym danych dotyczących końcowej masy ciała, kategorycznej redukcji masy ciała oraz poprawy chorób współistniejących;*
- *brak podłużnych danych dotyczących jakości życia. Dane dotyczące jakości życia zebrano podczas pierwszej wizyty w ramach cTUA, jednak nie uzyskano kolejnych pomiarów, ponieważ druga ocena była zaplanowana po 6 miesiącach, podczas gdy program cTUA ostatecznie trwał 4 miesiące;*
- *możliwe wystąpienie błędu selekcji populacji, ponieważ przepisywanie semaglutydu w dawce 2,4 mg było ograniczone do ośrodków uprawnionych do prowadzenia procedury drug retrocession. Mogło to prowadzić do uwzględnienia przede wszystkim pacjentów z cięższym przebiegiem choroby, leczonych w bardziej wyspecjalizowanych szpitalach i klinikach, a tym samym ograniczać możliwość uogólnienia wyników na szerszą populację;*
- *możliwe niedoszacowanie częstości zdarzeń niepożądanych w kohorcie EAP, ponieważ nie były one zbierane w sposób systematyczny za pomocą formularzy raportowania klinicznego, jak ma to miejsce w badaniach klinicznych, lecz zgłaszane w ramach rutynowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;*
- *w szczególności łagodne zdarzenia niepożądane mogły być niedostatecznie raportowane, podczas gdy autorzy wskazują, że rutynowy system nadzoru farmakologicznego jest prawdopodobnie bardziej wiarygodny w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).*

Opracowania wtórne (rozdział „Uwaga 10” str. 309 oraz 32 Uzupełnień analiz)

Liu 2025

Autorzy publikacji Liu 2025 podają, że ograniczeniami badania były:

- *znaczna heterogeniczność wyników dotyczących skuteczności oraz parametrów kardiometabolicznych pomiędzy uwzględnionymi badaniami, co mogło wpływać na wiarygodność łącznych oszacowań efektu;*
- *zróżnicowanie charakterystyki pacjentów i stosowanych leków, w tym różnice dotyczące kategorii leków przeciwotyłościowych, charakterystyki otyłości, występowania powikłań związanych z masą ciała,*

zaburzeń psychicznych, stosowania leków psychiatrycznych oraz chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, co stanowiło potencjalne źródło heterogeniczności;

- *uwzględnienie w metaanalizie badań dotyczących populacji młodzieży, ponieważ kryteria włączenia nie ograniczały populacji wyłącznie do osób dorosłych z otyłością. Łącznie uwzględniono 7 badań obejmujących 1 149 nastolatków z otyłością, co mogło dodatkowo zwiększać heterogeniczność wyników;*
- *zastosowanie klasycznej metaanalizy zamiast metaanalizy sieciowej (ang. network meta-analysis). Ze względu na znaczną heterogeniczność pomiędzy grupami placebo w poszczególnych badaniach, wskazującą na niezrównoważenie modyfikatorów efektu, autorzy nie przeprowadzili pośrednich porównań skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami;*
- *ograniczenie wnioskowania do porównań poszczególnych leków z placebo – wyniki nie pozwalały na bezpośrednie ani pośrednie ustalenie różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami przeciwotyłościowymi;*
- *heterogeniczność populacji pacjentów z nadwagą lub otyłością związaną z zaburzeniami psychicznymi, obejmująca różne rodzaje zaburzeń psychicznych i różne choroby współistniejące związane z otyłością, co mogło wpływać na obserwowane wyniki;*
- *różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów oraz stosowaniu leków psychiatrycznych, które wykazywały związek z niektórymi ocenianymi parametrami, m.in. rozkurczowym ciśnieniem tętniczym i wskaźnikiem HOMA-IR.*

Nong 2026:

Większość badań charakteryzowała się stosunkowo krótkim okresem obserwacji, a jedynie niewielka liczba badań trwała dłużej niż 2 lata, co ogranicza możliwość wnioskowania dotyczącego długoterminowego bezpieczeństwa, jakości życia oraz wpływu leczenia na wyniki sercowo-naczyniowe i nerkowe. Brak indywidualnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów uniemożliwił bardziej wiarygodną ocenę efektów leczenia w kluczowych podgrupach, m.in. według wieku, płci i obciążenia chorobami współistniejącymi. Dla części nowszych leków dostępne były ograniczone dane o niskiej pewności, co odzwierciedlało wczesny etap ich rozwoju, a niekoniecznie brak efektu terapeutycznego. Zastosowany sposób klasyfikacji korzyści i ryzyka poszczególnych opcji leczenia, od najmniej do najbardziej skutecznych, miał charakter pragmatyczny i był ograniczony przez zastosowanie pojedynczych progów dla wyników kategorycznych. Ponadto populacje uczestniczące w badaniach klinicznych mogą nie w pełni odzwierciedlać populacji pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, którzy często charakteryzują się większym obciążeniem chorobami współistniejącymi i niższą adherencją do leczenia.

Vienghirun 2026:

W badaniach uwzględnionych w analizie występowała heterogeniczność kliniczna dotycząca charakterystyki uczestników, wyjściowego profilu ryzyka, stosowanych interwencji towarzyszących, w tym poradnictwa dietetycznego i programów ćwiczeń, oraz czasu obserwacji. W części badań występowały również niespójności w zakresie wyników po 52. tygodniu obserwacji. Pomimo oceny potencjalnych modyfikatorów efektu i uznania badań za wystarczająco porównywalne do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, nie można było wykluczyć pozostałej heterogeniczności, która mogła wpływać na zmienność oszacowań efektu. Ponadto dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących co najmniej 5% i 10% redukcję masy ciała były dostępne jedynie dla części badań, co mogło wiązać się z ryzykiem selektywnego raportowania wyników. W przypadku części badań brakowało również wystarczających informacji dotyczących kluczowych elementów metodologicznych, takich jak sposób randomizacji, utajnienie przydziału do grup czy zaślepienie, pomimo prób uzyskania dodatkowych informacji od autorów. Większość dostępnych danych pochodziła z badań o pośrednim okresie obserwacji wynoszącym 24–52 tygodnie, a dane długoterminowe dotyczące niektórych terapii, w szczególności doustnego semaglutydu w wysokiej dawce 7,2 mg, były ograniczone, co utrudnia ocenę długoterminowego utrzymania redukcji masy ciała i trwałości odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo do analizy nie włączono niektórych nowszych lub trwających badań randomizowanych, w tym SURPASS-CVOT, STEP UP, STEP UP T2D, ATTAIN 1 i ACHIEVE 1, co może mieć wpływ na uzyskane oszacowania efektu. Autorzy wskazali również, że sponsorowanie badań przez przemysł oraz zastosowanie otwartego schematu części badań mogły stanowić dodatkowe źródła błędu systematycznego. W głównej metaanalizie sieciowej różne dawki i postacie preparatów agregowano na poziomie substancji czynnej, dlatego uzyskane wyniki należy interpretować jako ogólny efekt leczenia w zakresie uwzględnionych dawek, a nie jako precyzyjne porównanie skuteczności poszczególnych dawek. Ze względu na ograniczoną i niespójnie raportowaną dostępność danych nie było również możliwe wiarygodne przeprowadzenie oceny wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w zależności od dawki. Agregowanie dawek poprawiało spójność sieci porównań i stabilność statystyczną, ale mogło jednocześnie ograniczać możliwość wykazania różnic w skuteczności

zależnych od dawki. Ponadto włączone badania rzadko dostarczały informacji dotyczących opłacalności, zakresu refundacji i dostępności terapii w warunkach rzeczywistych, a analiza nie obejmowała oceny wyników w podgrupach według wieku. Z analizy wykluczono również nowe doustne, niepeptydowe agonisty receptora GLP-1, takie jak orforglipron, ze względu na ograniczoną dostępność danych i odmienny mechanizm działania. Ostatecznie analiza koncentrowała się na całkowitej redukcji masy ciała, bez uwzględnienia zmian składu ciała, które mogą mieć odmienne znaczenie metaboliczne.

De Luca 2026:

Jakość metodologiczna uwzględnionych badań nie była jednorodna, co mogło stanowić źródło błędu systematycznego. Istotnym ograniczeniem była również heterogeniczność grup referencyjnych, ponieważ w zależności od rodzaju interwencji stosowano placebo, interwencję dotyczącą stylu życia lub brak terapii. Większość badań dotyczących farmakoterapii otyłości była kontrolowana placebo, podczas gdy procedury endoskopowe i chirurgiczne częściej porównywano z interwencją dotyczącą stylu życia lub brakiem terapii. Zdaniem autorów takie podejście mogło prowadzić do heterogeniczności i potencjalnie skutkować niedoszacowaniem efektów farmakoterapii. Przeprowadzone analizy wrażliwości nie wykazały istotnych różnic w wynikach w zależności od czasu obserwacji, wyjściowego BMI ani statusu cukrzycy. Ograniczeniem pozostawały również różnice w czasie trwania obserwacji i leczenia pomiędzy badaniami dotyczącymi poszczególnych strategii terapeutycznych, przy czym liczba badań z dłuższym okresem obserwacji była niewielka, co ograniczało możliwość przeprowadzenia dodatkowych analiz wrażliwości dla dalszych punktów czasowych. Ponadto metaanaliza obejmowała wyłącznie badania randomizowane, których populacje mogą różnić się od populacji leczonej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W szczególności wyniki mogą nie w pełni odzwierciedlać skuteczności leczenia u pacjentów różniących się m.in. wiekiem, obciążeniem chorobami współistniejącymi, sytuacją społeczno-ekonomiczną czy motywacją do leczenia. Autorzy wskazali również, że dla części analiz uzyskano szerokie przedziały ufności, szczególnie w przypadku niektórych interwencji chirurgicznych, co było związane z niewielkimi liczebnościami prób i ograniczało wiarygodność oszacowań. Dodatkowo w analizie nie przedstawiono wyników dotyczących innych następstw otyłości ze względu na dużą heterogeniczność badań i różnice w sposobie definiowania poszczególnych chorób i powikłań związanych z otyłością. Ograniczeniem była także różnorodność stosowanych w badaniach definicji istotnej klinicznie redukcji masy ciała, w tym różnych progów procentowej utraty masy ciała, co mogło utrudniać porównywanie wyników pomiędzy poszczególnymi interwencjami.

Shi 2024:

Ograniczenia przeglądu obejmują brak możliwości przeprowadzenia łączenia danych na poziomie poszczególnych pacjentów (IPD), co w szczególności zmniejszyło precyzję syntezy wyników dotyczących efektów w podgrupach. Chociaż w przypadku części włączonych badań oszacowano wariancję brakującej wartości procentowej zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej, co wprowadzało pewną niepewność do przedziałów ufności, analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników uzyskanych przy zastosowaniu tych oszacowanych wartości. Poszczególne badania różniły się charakterystyką populacji oraz czasem obserwacji. Jednak analizy wrażliwości nie wykazały istotnych różnic w wynikach w zależności od czasu obserwacji, wyjściowego BMI ani współwystępowania cukrzycy.

Barazzoni 2026:

Głównym ograniczeniem przeglądu było przypisanie badań do poszczególnych klas otyłości na podstawie średniego BMI pacjentów w momencie włączenia do badania. W związku z tym badania przypisane do danej kategorii otyłości mogły obejmować również pacjentów z BMI należącym do innych kategorii, przez co uzyskane wyniki jedynie w przybliżeniu odzwierciedlają efekty leczenia w poszczególnych klasach otyłości. Jakość metodologiczna włączonych badań była zróżnicowana, co mogło wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników. Dodatkowo w przypadku porównań leczenia chirurgicznego z metodami niechirurgicznymi zastosowanie otwartego schematu badania mogło wiązać się z ryzykiem wystąpienia efektu placebo związanego z zabiegiem. Ograniczeniem była również heterogeniczność grupy referencyjnej, która obejmowała placebo, interwencje dotyczące stylu życia oraz brak terapii. Z tego względu autorzy zrezygnowali z formalnego rangowania wszystkich ocenianych strategii terapeutycznych za pomocą SUCRA. W analizie sieciowej występowały ponadto różnice w charakterystyce populacji pomiędzy poszczególnymi badaniami, co może ograniczać zasadność bezpośredniego łączenia ich wyników. Pomimo że nie stwierdzono istotnej niespójności w głównych analizach, uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością. Dodatkowo brakowało danych dotyczących długoterminowego przestrzegania zaleceń terapeutycznych, a dla części punktów końcowych dostępność danych była ograniczona. Ograniczeniem były również niewielkie różnice w definicjach niektórych punktów końcowych pomiędzy badaniami.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Aktualizacja przeglądu systematycznego wnioskodawcy (rozdział „Uwaga 3.” Uzupełnienia analiz wnioskodawcy) oraz dodatkowy przegląd dla specyficznych subpopulacji pacjentów (rozdział „Uwaga 5.” Uzupełnienia analiz wnioskodawcy) zostały przeprowadzone z wykorzystaniem narzędzia opartego na sztucznej inteligencji. Jak zadeklarowano w analizie, narzędzie wykorzystano do przeprowadzenia selekcji rekordów na podstawie tytułów i abstraktów, bez nadzoru (niezależnego powtórzenia) drugiego analityka ani przez innego członka zespołu, co może skutkować pominięciem istotnych publikacji w uzupełniających przeglądach. Jako przyczynę tak przyjętego postępowania wskazano mi.in. ograniczony czas przeznaczony na przygotowanie odpowiedzi na uwagi. Wnioskodawca wskazuje na ograniczenie „fakt, że decyzje podejmowane przez narzędzie AI mogą być uzależnione od sposobu interpretacji przekazanych kryteriów oraz informacji dostępnych w tytułach i abstraktach. Szczególne ryzyko może dotyczyć publikacji, w których informacje o charakterystyce populacji, współistniejących schorzeniach lub kryteriach kwalifikacji nie zostały jednoznacznie przedstawione w abstrakcie”.

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest fakt, że wnioskodawca nie przedłożył w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych kompletu aktualnych analiz. Jak wskazał w piśmie z dnia 28.08.2026 r.: „ Taka forma uzupełnienia wymagań minimalnych istotnie utrudnia lub uniemożliwia identyfikację informacji dotyczących m.in. metodyki i właściwych wyników, wniosków i ograniczeń zaktualizowanej analizy.

Choroba otyłościowa jest chorobą przewlekłą, a najdłuższa obserwacja we włączonych badaniach trwała ok. 2 lat, w związku z czym wnioskowanie o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, w tym zapobieganiu odległym powikłaniom choroby otyłościowej (np. ryzyko wystąpienie cukrzycy typu 2, ryzyko rozwoju powikłań miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych czy niewydolności serca) jest ograniczone. Ponadto, przyjęte w analizie wnioskodawcy kryteria PICO i włączone do AKL badania nie pozwalają na ocenę skutków zaprzestania leczenia i ryzyka ponownego przyrostu masy ciała po odstawieniu leku (tzw. efekt „jo-jo”), które wykazano m. in. w fazie przedłużonej badania STEP 1 i badaniu STEP 4 oraz opisano w wytycznych KLRWP i PTLO 2025: "Krótkotrwałe stosowanie farmakoterapii może wiązać się z krótkotrwałą utratą masy ciała, a następnie z wystąpieniem tzw. efektu jo-jo i negatywnym wpływem na zdrowie". Według zapisów programu lekowego, leczenie semaglutydem (w programie) może trwać maksymalnie 2 lata.

W tabeli 204. (str. 224) Uzupełnień analiz wnioskodawcy wyniki dot. profilu bezpieczeństwa z badania STEP HFpEF przedstawiono błędnie – dla punktów końcowych dot. AE występujących w grupie semaglutydu dla wartości „n” przedstawiono odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, natomiast wyniki w grupie placebo dla wartości „n” przedstawiono liczbę zdarzeń które zaobserwowano w tej grupie. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki na podstawie publikacji Kosiborod 2023. Błąd skutkuje zmianą wnioskowania o istnieniu istotnej statystycznie różnicy dla częstości występowania migotania przedsionków o ciężkim nasileniu, gdzie różnica ta w na podstawie obliczeń analityków Agencji, nie jest istotna między grupami. W niniejszej AWA weryfikowano AE ogółem oraz najczęściej występujące ciężkie AE (zgłaszane u ≥5% pacjentów).

Nie oceniono jakości opracowań wtórnych uwzględnionych w ramach Uzupełnień analiz wnioskodawcy.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdział „Uwaga 10.”, Uzupełnienia analiz wnioskodawcy str. 309-311)

- *Jednym z ograniczeń analizy klinicznej jest stosowanie licznych kryteriów zawężających podczas wykonywania przeglądu systematycznego. Było to związane z dużą liczbą odnalezionych rekordów. Zastosowanie kryteriów zawężających miało na celu identyfikację badań najbardziej istotnych z punktu widzenia problemu decyzyjnego, w szczególności badań dotyczących odpowiedniej populacji, interwencji oraz zdefiniowanych punktów końcowych. Podejście to pozwoliło na zachowanie przejrzystości analizy i skoncentrowanie się na danych o największym znaczeniu dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii. Należy jednak mieć na uwadze, że zastosowanie kryteriów zawężających może wiązać się z ryzykiem pominięcia części publikacji, które mogłyby dostarczyć dodatkowych informacji dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa semaglutydu.*

Komentarz Agencji: W AKL wnioskodawcy w przeglądzie badań efektywności praktycznej kryteria zawężono do badań przeprowadzanych na terenie Europy lub USA, oraz o populacji o liczebności >5 tys. pacjentów. Wnioskodawca arbitralnie założył, że „badania o mniejszej liczbie pacjentów, nie będą wnosić wiarygodnych informacji na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa semaglutydu”.

- *Kolejnym ograniczeniem jest czas obserwacji włączonych badań w odniesieniu do planowanego okresu stosowania terapii. Zgodnie z założeniami programu lekowego wnioskowana terapia może być stosowana przez okres do 2 lat, tj. około 104 tygodni. W większości włączonych badań główny okres oceny skuteczności wynosił 68 tygodni. W badaniu STEP 5 ocenę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono przez 104 tygodnie, co odpowiada maksymalnemu planowanemu okresowi stosowania terapii w ramach programu lekowego i pozwala na ocenę utrzymywania się efektu leczenia oraz profilu bezpieczeństwa w tym okresie. Jednocześnie w przypadku pozostałych badań dostępne okresy obserwacji były krótsze i wynosiły najczęściej 68 tygodni. W związku z tym, mimo dostępności danych z badania STEP 5 obejmujących pełny, 2-letni okres stosowania terapii, dla większości badań brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w całym okresie odpowiadającym maksymalnemu planowanemu czasowi leczenia. Ogranicza to możliwość pełnej oceny długoterminowej trwałości efektu oraz bezpieczeństwa terapii na podstawie całego dostępnego materiału dowodowego.*
- *Istotnym ograniczeniem analizy jest brak wyników dla dokładnie zdefiniowanych subpopulacji docelowych, spełniających jednocześnie wszystkie kryteria kwalifikacji określone dla populacji wnioskowanej. Należy jednak podkreślić, że dla poszczególnych kryteriów kwalifikacji dostępne były wyniki w odpowiednich podgrupach, z kolei ograniczeniem była możliwość przedstawienia danych dla subpopulacji wyodrębnionych na podstawie wszystkich kryteriów jednocześnie.*

Komentarz Agencji: Dodatkowo, analizy mają charakter *post hoc*, a ich wyniki są niepublikowane.

- *W odniesieniu do bezpieczeństwa dodatkowym ograniczeniem jest brak opublikowanych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla dokładnie zdefiniowanej populacji docelowej. Z tego względu ocena bezpieczeństwa opierała się przede wszystkim na wynikach uzyskanych w całych populacjach poszczególnych badań, niezależnie od BMI, wieku oraz rodzaju i liczby chorób współistniejących. Takie podejście ogranicza możliwość oceny czy profil bezpieczeństwa semaglutydu w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, jednak jednocześnie analiza większej populacji zapewnia większą liczbę obserwowanych zdarzeń i jest bardziej odpowiednia do identyfikacji rzadkich działań niepożądanych. Bezpieczeństwo oceniano zgodnie z populacjami bezpieczeństwa zdefiniowanymi w poszczególnych badaniach, obejmującymi uczestników, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia.*
- *Ograniczeniem pozostaje również zróżnicowanie charakterystyki poszczególnych badań pod względem populacji, czasu obserwacji, schematu interwencji oraz zastosowanych punktów końcowych. Badania STEP 1, STEP 3, STEP 5, STEP 10, STEP UP oraz STEP-HFpEF różniły się między innymi kryteriami kwalifikacji uczestników oraz zakresem ocenianych wyników. W szczególności badanie STEP-HFpEF obejmowało pacjentów z otyłością i niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, a jego projekt oraz profil populacji były bardziej specyficzne niż w przypadku pozostałych badań programu STEP. Z kolei badanie STEP UP umożliwiało dodatkowo ocenę skuteczności semaglutydu w dawce 7,2 mg, która nie jest przedmiotem wnioskowanego zastosowania. Wyniki dla tej dawki przedstawiono jako dodatkową informację dotyczącą skuteczności.*
- *Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że w części włączonych badań klinicznych wykluczano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi, w tym z ciężkimi epizodami depresyjnymi, podczas gdy zgodnie z*

kryteriami wnioskowanego programu lekowego terapia może być stosowana również u pacjentów z takim rozpoznaniem. Ogranicza to możliwość bezpośredniego odniesienia wyników badań klinicznych do tej grupy pacjentów. Należy jednak podkreślić, że kryteria wykluczenia dotyczące ciężkich zaburzeń psychicznych były elementem standardowego projektu badań klinicznych i miały na celu zapewnienie bezpieczeństwa uczestników oraz ograniczenie wpływu ciężkich zaburzeń psychiatrycznych na ocenę wyników badania. W związku z tym brak tej grupy pacjentów w badaniach nie wynikał ze specyfiki semaglutydu, lecz z przyjętych kryteriów kwalifikacji do badań. Jednocześnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa oraz wyniki uzyskane w szerszych populacjach uczestników badań dostarczają informacji istotnych dla oceny profilu bezpieczeństwa terapii, choć możliwość bezpośredniego uogólnienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa na pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi pozostaje ograniczona.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Jak wskazano w uzupełnieniach analiz wnioskodawcy:

„*W związku z koniecznością dostosowania przedstawianych danych do populacji docelowych określonych we wniosku, podjęto działania mające na celu możliwie najwierniejsze odwzorowanie obu populacji docelowych wśród uczestników badań klinicznych włączonych do analizy.*

”

Należy mieć na uwadze, że , co istotnie wpływa na możliwości wnioskowania. Dodatkowo, analizy te mają charakter *post hoc*, a ich wyniki nie są opublikowane.

Szczegółowe opisy subpopulacji wyodrębnionych z badań znajdują się w uzupełnieniach analiz wnioskodawcy w rozdz. „Uwaga 6.”, na stronach: 72-75 dla badania STEP 1 (tabele nr 31 - 34), 101-104 dla badania STEP 5 (tabele nr 38-71), 132-135 dla badania STEP 3 (tabele nr 101-104), 176-177 dla badania STEP 10 (tabele nr 148-149), 202-206 dla badania STEP HFpEF (tabele nr 176-178) oraz rozdział „Uwaga 7.” str. 235-239 dla badania STEP UP (tabele nr 209-212).

W opisywanych badaniach klinicznych do oceny skuteczności zastosowano dwa szacunki (estymandy) które pozwalają oceniać efektywność leczenia z różnych perspektyw i w odmienny sposób uwzględniają zdarzenia występujące w trakcie badania (np. przerwanie leczenia lub rozpoczęcie innych interwencji wpływających na redukcję masy ciała) oraz brakujące dane: estymandę *treatment policy*, odpowiadająca tradycyjnej analizie typu intention-to-treat, w której efekty oceniano niezależnie od przerwania leczenia lub zastosowania interwencji ratunkowej; oraz estymandę *trial product*. Wszystkie przedstawione wyniki w AKL wnioskodawcy odnoszą się do estymandy *treatment policy*. Jeśli odnaleziono dodatkowe dane oparte na estymandzie *trial product*, również włączano je do analizy klinicznej wnioskodawcy. W niniejszej analizie weryfikacyjnej przedstawiano wyniki obu dostępnych estymand, jednak jako główny wynik traktowano estymandy *treatment policy*.

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść semaglutydu przedstawiono w tabelach wyróżniono zielonym kolorem, oraz wyniki IS na niekorzyść semaglutydu czerwonym kolorem.

Badanie STEP 1

W populacji ogólnej (SEM: N=1306, PLC: N=655)* badania STEP 1 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia raportowano w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała: -14,85 vs -2,41, ETD=-12,44 (-13,37; -11,51), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%: 86,4 vs 31,5, OR=11,2 (8,9; 14,2), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%: 69,1 vs 12,0, OR=14,7 (11,1; 19,4), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%: 50,5 vs 4,9, OR=19,3 (12,9; 28,8), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥20%: 32,0 vs 1,7, OR=26,9 (14,2; 51,0);
- Obwód talii, cm: -13,54 vs -4,13, ETD=-9,42 (-10,30; -8,53), p<0,001;
- Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg: -6,16 vs -1,06, ETD=-5,10 (-6,34; -3,87), p<0,001;
- Wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego: 2,21 vs 0,41, ETD=1,80 (1,18; 2,42), p<0,001;
- Wynik w skali IWQOL-Lite-CT dla funkcji fizycznych: 14,67 vs 5,25, ETD=9,43 (7,50; 11,35), p<0,001;
- Zmiana HbA1c, %: -0,45 vs -0,15, EDT=-0,29 (-0,32; -0,26);
- Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo, mg/dL: -8,35 vs -0,48, EDT=-7,87 (-9,04; -6,70).

W populacji badania STEP 1 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Zmiana HbA1c, %:
-
- Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo, mg/dL:
- .

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie punktów końcowych: procentowa zmiana masy ciała, szanse na uzyskanie ≥5%, ≥10% oraz ≥15% redukcji masy ciała, obwód talii, skurczowe ciśnienie tętnicze, wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego, wynik w skali IWQOL-Lite-CT dla funkcji fizycznych.

W populacji badania STEP 1 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:
- Wynik w skali IWQOL-Lite-CT dla funkcji fizycznych:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie punktów końcowych: skurczowe ciśnienie tętnicze, wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego.

W populacji badania STEP 1 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie punktów końcowych: skurczowe ciśnienie tętnicze, wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego, wynik w skali IWQOL-Lite-CT dla funkcji fizycznych.

W populacji badania STEP 1 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia raportowano w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:
- Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg:
- Wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego:

Wynik w skali IWQOL-Lite-CT dla funkcji fizycznych: .

Tabela 7. Skuteczność leczenia semaglutydem 2,4 mg w porównaniu do placebo – punkty końcowe oceniane po 68. tygodniach względem wartości wyjściowej – badanie STEP 1 UP

Punkt końcowy		Estymanda *treatment policy*, *			estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
Procentowa zmiana masy ciała							

Punkt końcowy	[redacted]	Estymanda *treatment policy*, [redacted]*			[redacted] estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
	populacja ogólna (SEM N=1306, PLC N=655)*	-14,85	-2,41	ETD=-12,44 (-13,37; -11,51), p<0,001	-16,86	-2,44	ETD=-14,42 (-15,29; -13,55)
Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%	populacja ogólna (SEM N=1306, PLC N=655)*	86,4	31,5	OR=11,2 (8,9; 14,2), p<0,001	92,4	33,1	OR=37,0 (28,0; 49,0)
Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%	populacja ogólna (SEM N=1306, PLC N=655)*	69,1	12,0	OR=14,7 (11,1; 19,4), p<0,001	74,8	11,8	OR=30,0 (22,5; 40,0)
Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%	populacja ogólna (SEM N=1306, PLC N=655)*	50,5	4,9	OR=19,3 (12,9; 28,8), p<0,001	54,8	5,0	OR=31,8 (21,0; 48,3)
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥20%	populacja ogólna* (SEM N=1306, PLC N=655)**	32,0	1,7	OR=26,9 (14,2; 51,0)	34,8	2,0	OR=42,2 (20,8; 85,6)
Obwód talii, cm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy		Estymanda *treatment policy*, * Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	estymanda *trial product* * Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
	populacja ogólna (SEM N=1306, PLC N=655)*	-13,54	-4,13	ETD=-9,42 (-10,30; -8,53), p<0,001	-15,22	-4,48	ETD=-10,75 (-11,61; -9,88)
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg							
	populacja ogólna (SEM N=1306, PLC N=655)*	-6,16	-1,06	ETD=-5,10 (-6,34; -3,87), p<0,001	-7,08	-1,14	ETD=-5,93 (-7,19; -4,68)
Wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego							
	populacja ogólna (SEM N=1306, PLC N=655)*	2,21	0,41	ETD=1,80 (1,18; 2,42), p<0,001	2,56	0,50	ETD=2,06 (1,43; 2,70)
Wynik w skali IWQOL-Lite-CT dla funkcji fizycznych							

Punkt końcowy		Estymanda *treatment policy*, *			estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
	populacja ogólna (SEM N=1306, PLC N=655)*	14,67	5,25	ETD=9,43 (7,50; 11,35), p<0,001	16,08	6,51	ETD=9,57 (7,71; 11,44)
Zmiana HbA1c, %							
	populacja ogólna (SEM N=1306, PLC N=655)*	-0,45	-0,15	EDT=-0,29 (-0,32; -0,26)	-0,50	-0,16	ETD=-0,34 (-0,37; -0,31)
Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo, mg/dL							
	populacja ogólna (SEM N=1306, PLC N=655)*	-8,35	-0,48	EDT=-7,87 (-9,04; -6,70)	-9,90	-1,00	ETD=-8,90 (-9,84; -7,96)

*W głównej analizie badania STEP 1 do oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności zastosowano dwie estymandy: estymanda *treatment policy* – odpowiadająca tradycyjnej analizie typu *intention-to-treat*, w której efekty oceniano niezależnie od przerwania leczenia lub zastosowania interwencji ratunkowej; estymanda *trial product* – w której efekty oceniano wyłącznie u uczestników przyjmujących lek lub placebo zgodnie z protokołem. Wszystkie analizy w hierarchii statystycznej oparto na pierwotnej estymandzie *treatment policy*. Wszystkie przedstawione wyniki w analizie klinicznej odnoszą się do estymandy *treatment policy*. Jeśli odnaleziono dodatkowe dane oparte na estymandzie *trial product*, również włączano je do analizy.

**Mianowniki użyte do obliczenia odsetków uczestników, u których w 68. tygodniu odnotowano redukcję masy ciała o ≥5%, ≥10%, ≥15% oraz ≥20%, odpowiadają liczbie uczestników, dla których dostępne były dane z wizyty w 68. tygodniu — 1212 uczestników w grupie semaglutydu oraz 577 uczestników w grupie placebo;

Skróty: CVD – choroba sercowo-naczyniowa; SEM – semaglutyd; PLC – placebo; PDM – stan przedcukrzycowy; OSA – obturacyjny bezdech senny; ETD - oszacowana różnica wyników obu metod leczenia (ang. *estimated treatment difference*); HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

Badanie STEP 5

W populacji ogólnej (SEM N=152, PLC N=152) po 104. tygodniach badania STEP 5 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo raportowano w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała: -15,2 vs -2,6, ETD=-12,6 (-15,3; -9,8), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%: 77,1 vs 34,4, OR=5,0 (3,0; 8,4), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%: 69,1 vs 12,0, OR=14,7 (11,1; 19,4), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%: 52,1 vs 7,0, OR=9,4 (4,4; 20,0), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała o ≥20%: 36,1 vs 2,3, OR=12,8 (3,9; 41,9);
- Obwód talii, cm: -14,4 vs -5,2, ETD=-9,2 (-12,2; -6,2), p<0,001;
- Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg: -5,7 vs -1,6, ETD=-4,2 (-7,3; -1,0), p=0,010;

- Zmiana HbA1c, %: -0,4 vs -0,1, ETD=-0,3 (-0,4; -0,3);
- Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo, mg/dL: -0,4 vs 0,1, ETD=-0,5 (-0,7; -0,4);
- Względna zmiana stężenia insuliny na czczo: -32,7 vs -7,2, Szacowana względna różnica procentowa=-27,4 (-39,3; -13,3).

W populacji badania STEP 5 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 104. tygodnia raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:
- Zmiana HbA1c, %:
-
- Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo, mg/dL:
- Względna zmiana stężenia insuliny na czczo:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie skurczowego ciśnienia tętniczego.

W populacji badania STEP 5 po 104. tygodniach istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Obwód talii, cm:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie punktów końcowych: procentowa zmiana masy ciała, szanse na uzyskanie ≥5%, ≥10% lub ≥15% redukcji masy ciała, skurczowe ciśnienie tętnicze.

W populacji badania STEP 5 nie raportowano żadnych istotnych statystycznie różnic między semaglutydem a placebo w zakresie ocenianych w AKL punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,).

W populacji badania STEP 5 po 104. tygodniach istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie skurczowego ciśnienia tętniczego.

Tabela 8. Skuteczność leczenia semaglutydem 2,4 mg w porównaniu do placebo – punkty końcowe oceniane po 104. tygodniach względem wartości wyjściowej – badanie STEP 5 UP

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy* *			/ estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
Procentowa zmiana masy ciała							
	populacja ogólna (SEM N=152, PLC N=152)*	-15,2	-2,6	ETD=-12,6 (-15,3; -9,8), p<0,001	-16,7	-0,6	ETD=-16,0 (-18,6; -13,5)
Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała							
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%	Populacja ogólna (SEM N=152, PLC N=152)*	77,1	34,4	OR=5,0 (3,0; 8,4), p<0,001	83,3	34,9	OR=18,1 (10,0; 32,5)
Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała							
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%	populacja ogólna (SEM N=152, PLC N=152)*	69,1	12,0	OR=14,7 (11,1; 19,4), p<0,001	74,8	11,8	OR=30,0 (22,5; 40,0)

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy* *			/ estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała							
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%	populacja ogólna (SEM N=152, PLC N=152)*	52,1	7,0	OR=9,4 (4,4; 20,0), p<0,001	56,8	6,4	OR=23,6 (10,4; 53,8)
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała o ≥20%	populacja ogólna (SEM N=152, PLC N=152)*	36,1	2,3	OR=12,8 (3,9; 41,9)	39,4	2,8	OR=26,7 (8,1; 87,7)
Obwód talii, cm							
	Populacja ogólna (SEM N=152, PLC N=152)*	-14,4	-5,2	ETD=-9,2 (-12,2; -6,2), p<0,001	-15,8	-3,7	ETD=-12,1 (-14,7; -9,4)
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg							
	Populacja ogólna (SEM N=152, PLC N=152)*	-5,7	-1,6	ETD=-4,2 (-7,3; -1,0), p=0,010	-6,1	-0,1	ETD=-6,1 (-9,4; -2,7)
Zmiana HbA1c, %							
	populacja ogólna (SEM N=152, PLC N=152)*	-0,4	-0,1	ETD=-0,3 (-0,4; -0,3)	-0,5	-0,1	ETD=-0,4 (-0,5; -0,3)

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy* *			/ estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo, mg/dL							
	populacja ogólna (SEM N=152, PLC N=152)*	-0,4	0,1	ETD=-0,5 (-0,7; -0,4)	-0,5	0,1	ETD=-0,6 (-0,7; -0,5)
Względna zmiana stężenia insuliny na czczo							
	Populacja ogólna (SEM N=152, PLC N=152)*	-32,7	-7,2	Szacowana względna różnica procentowa=-27,4 (-39,3; -13,3)	-36,0	-8,7	Szacowana względna różnica procentowa=-30,0 (-39,5; -18,9)

*W głównej analizie badania STEP 5 do oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności zastosowano dwie estymandy: estymanda *treatment policy* – określała efekt leczenia w okresie trwania badania w całej populacji losowo przydzielonych uczestników, niezależnie od przerwania leczenia lub interwencji ratunkowej, zgodnie z zasadą *intention-to-treat* - była to metoda analizy podstawowej; estymanda *trial product* – określała średni efekt leczenia w okresie terapii wśród wszystkich losowo przydzielonych uczestników, przy założeniu, że lek lub placebo były przyjmowane zgodnie z protokołem - była to metoda analizy wtórnej.

Skróty: CVD – choroba sercowo-naczyniowa; SEM – semaglutyd; PLC – placebo; PDM – stan przedcukrzycowy; OSA – obturacyjny bezdech senny; ETD - oszacowana różnica wyników obu metod leczenia (ang. estimated treatment difference); HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Badanie STEP 3 (wdrożenie intensywnej modyfikacji stylu życia)

W populacji badania STEP 3 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:
- Zmiana HbA1c, %:
-
- Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo, mg/dL:
- Względna zmiana stężenia insuliny na czczo: .

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie punktów końcowych: skurczowe ciśnienie tętnicze, wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego.

W populacji badania STEP 3 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:
- Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg: .

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie wyniku w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego.

W populacji badania STEP 3 nie raportowano żadnych istotnych statystycznie różnic między semaglutydem a placebo w zakresie ocenianych w AKL punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,).

W populacji badania STEP 3 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm: .

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie punktów końcowych: skurczowe ciśnienie tętnicze, wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego.

W populacji ogólnej badania STEP 3 (SEM N=407, PLC N=204) istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 68. tygodnia raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała: -16,0 vs -5,7, ETD=-10,3 (-12,0; -8,6), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%: 86,6 vs 47,6, OR=6,1 (4,0; 9,3), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%: 75,3 vs 27,0, OR=7,4 (4,9; 11,0), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%: 55,8 vs 13,2, OR=7,9 (4,9; 12,6), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥20%: 35,7 vs 3,7, 13,7 (6,2; 30,3), P<0,001;
- Obwód talii, cm: -14,6 vs -6,3, ETD=-8,3 (-10,1; -6,6), p<0,001;
- Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg: -5,6 vs -1,6, ETD=-3,9 (-6,4; -1,5), p=0,001;
- Zmiana HbA1c, %: -0,51 vs -027, -0,24 (-0,29; -0,19), p<0,001;
- Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo, mg/dL: -6,73 vs -0,65, -6,09 (-8,13; -4,04), p<0,001;
- Względna zmiana stężenia insuliny na czczo: -32,3 vs -15,0, -20,3 (-30,4; -8,7), p<0,001.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie wyniku w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego.

Tabela 9. Skuteczność leczenia semaglutydem 2,4 mg w porównaniu do placebo, w połączeniu z intensywną interwencją dotyczącą stylu życia – punkty końcowe oceniane po 68. tygodniach względem wartości wyjściowej – badanie STEP 3

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy*, *			estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
Procentowa zmiana masy ciała							
	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	-16,0	-5,7	ETD=-10,3 (-12,0; -8,6), p<0,001	-17,6	-5,0	ETD=-12,7 (-14,3; -11,0), p<0,001
Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała							
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	86,6	47,6	OR=6,1 (4,0; 9,3), p<0,001	89,8	50,0	OR=11,7 (7,6; 17,8), p<0,001
Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała							
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	75,3	27,0	OR=7,4 (4,9; 11,0), p<0,001	79,3	27,4	OR=14,0 (9,3; 21,1), p<0,001

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy*, [redacted]*			[redacted] estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała	[redacted]						
	[redacted]						
	[redacted]						
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	55,8	13,2	OR=7,9 (4,9; 12,6), p<0,001	59,6	12,8	OR=13,5 (8,3; 22,0), p<0,001
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥20%	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	35,7	3,7	13,7 (6,2; 30,3), P<0,001	38,6	4,3	OR=17,4 (8,3; 36,4) p<0,001
Obwód talii, cm	[redacted]						
	[redacted]						
	[redacted]						
	[redacted]						
	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	-14,6	-6,3	ETD=-8,3 (-10,1; -6,6), p<0,001	-16,3	-6,2	ETD=-10,1; (-11,8; -8,4), p<0,001
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg	[redacted]						
	[redacted]						
	[redacted]						
	[redacted]						
	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	-5,6	-1,6	ETD=-3,9 (-6,4; -1,5), p=0,001	-6,21	-3,47	ETD=-2,74 (-5,12; -0,36), p=0,02
Wynik w skali SF-36 dla funkcjonowania fizycznego	[redacted]						
	[redacted]						
	[redacted]						

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy*, *			estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	2,4	1,6	ETD=0,8 (-0,2; 1,9), p=0,12	2,4	1,5	ETD=1,0 (-0,0; 1,9), p=0,05
Zmiana HbA1c, %							
	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	-0,51	-027	-0,24 (-0,29; -0,19), p<0,001	-	-	-
Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo, mg/dL							
	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	-6,73	-0,65	-6,09 (-8,13; -4,04), p<0,001	-	-	-
Względna zmiana stężenia insuliny na czczo							
	populacja ogólna (SEM N=407, PLC N=204)	-32,3	-15,0	-20,3 (-30,4; -8,7), p<0,001	-	-	-

*W głównej analizie badania STEP 3 do oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności zastosowano dwie estymandy: estymanda *treatment policy* – odpowiadająca tradycyjnej analizie typu *intention-to-treat*, w której efekty oceniano niezależnie od przerwania leczenia lub zastosowania interwencji ratunkowej; estymanda *trial product* – w której efekty oceniano wyłącznie u uczestników przyjmujących lek lub placebo zgodnie z protokołem. Wszystkie analizy w hierarchii statystycznej oparto na pierwotnej estymandzie *treatment policy*. Wszystkie przedstawione wyniki w analizie klinicznej odnoszą się do estymandy *treatment policy*. Jeśli odnaleziono dodatkowe dane oparte na estymandzie *trial product*, również włączano je do analizy.

Skróty: CVD – choroba sercowo-naczyniowa; SEM – semaglutyd; PLC – placebo; PDM – stan przedcukrzycowy; OSA – obturacyjny bezdech senny; ETD - oszacowana różnica wyników obu metod leczenia (ang. estimated treatment difference); HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

<u>Badanie STEP 10</u> (populacja pacjentów ze stanem przedcukrzycowym)

W populacji badania STEP 10 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia raportowano w zakresie wszystkich ocenianych w AKL punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:

- Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg:
- .

W populacji badania STEP 10 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia raportowano w zakresie wszystkich ocenianych w AKL punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:
- Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg:

W populacji populacja ogólna (SEM N=138, PLC N=69) badania STEP 10 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia raportowano w zakresie wszystkich ocenianych w AKL punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała: -13,9 (0,7) vs -2,7 (0,6), ETD=-11,2 (-13,0; -9,4), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%: 111/129 (86) vs 17/66 (26), OR=15,9 (7,5; 33,6), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%: 95/129 (74) vs 5/66 (8), OR=32,7 (12,0; 89,1), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%: 62/129 (48) vs 1/66 (2), OR=52,2 (7,1; 383,1), p<0,001;
- Obwód talii, cm: -11,1 (0,8) vs -2,8 (0,7), ETD=-8,3 (-10,4; -6,2), p<0,001;

Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg: -8,8 (1,1) vs -1,0 (1,4), ETD=-7,8 (-11,3; -4,3), p<0,001.

Tabela 10. Skuteczność leczenia semaglutydem 2,4 mg w porównaniu do placebo u osób z otyłością i stanem przedcukrzycowym – punkty końcowe oceniane po 52. tygodniach względem wartości wyjściowej – badanie STEP 10 UP

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy*, *			estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
Procentowa zmiana masy ciała							
	populacja ogólna (SEM N=138, PLC N=69)	-13,9 (0,7)	-2,7 (0,6)	ETD=-11,2 (-13,0; -9,4), p<0,001	-15,5 (0,6)	-2,2 (0,8)	ETD=-13,3 (-15,2; -11,4), p<0,001

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy*, [redacted]*			[redacted] estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%	populacja ogólna (SEM N=138, PLC N=69)	111/129 (86)	17/66 (26)	OR=15,9 (7,5; 33,6), p<0,001	bd	bd	bd
Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%	populacja ogólna (SEM N=138, PLC N=69)	95/129 (74)	5/66 (8)	OR=32,7 (12,0; 89,1), p<0,001	bd	bd	bd
Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%	populacja ogólna (SEM N=138, PLC N=69)	62/129 (48)	1/66 (2)	OR=52,2 (7,1; 383,1), p<0,001	bd	bd	bd
Obwód talii, cm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	populacja ogólna (SEM N=138, PLC N=69)	-11,1 (0,8)	-2,8 (0,7)	ETD=-8,3 (-10,4; -6,2), p<0,001	bd	bd	bd
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	populacja ogólna (SEM N=138, PLC N=69)	-8,8 (1,1)	-1,0 (1,4)	ETD=-7,8 (-11,3; -4,3), p<0,001	bd	bd	bd
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy*, *			estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)

*W głównej analizie badania STEP 10 do oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności zastosowano dwie estymandy: estymanda *treatment policy* – odpowiadająca tradycyjnej analizie typu *intention-to-treat*, w której efekty oceniano niezależnie od przerwania leczenia lub zastosowania interwencji ratunkowej; estymanda *trial product* – w której efekty oceniano wyłącznie u uczestników przyjmujących lek lub placebo zgodnie z protokołem. Wszystkie analizy w hierarchii statystycznej oparto na pierwotnej estymandzie *treatment policy*. Wszystkie przedstawione wyniki w analizie klinicznej odnoszą się do estymandy *treatment policy*. Jeśli odnaleziono dodatkowe dane oparte na estymandzie *trial product*, również włączano je do analizy.

Skróty: CVD – choroba sercowo-naczyniowa; SEM – semaglutyd; PLC – placebo; PDM – stan przedcukrzycowy; OSA – obturacyjny bezdech senny; ETD - oszacowana różnica wyników obu metod leczenia (ang. estimated treatment difference); HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

<u>Badanie STEP HFpEF</u> (pacjenci z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory)

W populacji badania STEP HFpEF względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie skurczowego ciśnienia tętniczego.

W populacji badania STEP HFpEF istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie skurczowego ciśnienia tętniczego.

W populacji badania STEP HFpEF istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała:

- Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała:
- Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała:
- Obwód talii, cm:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie skurczowego ciśnienia tętniczego.

W populacji populacja ogólna (SEM N=263, PLC N=266) badania STEP HFpEF względem wartości wyjściowej do 52. tygodnia istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w porównaniu do placebo raportowano w zakresie punktów końcowych (estymanda *treatment policy*,):

- Procentowa zmiana masy ciała: -13,3 vs -2,6, ETD=-10,7 (-11,9; -9,4), p<0,001;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%: 65,9 vs 9,5, OR=15,5 (9,4; 25,4), p=bd;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%: 43,9 vs 2,1, OR=30,6 (12,2; 76,6), p=bd;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥20%: 23,6 vs 0,4, OR=56,0 (7,8; 400,8), p=b.d.;
- Obwód talii, cm: -11,7 vs -2,7, ETD=-9,1 (-10,6; -7,5), p=bd;

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w tej populacji względem wartości wyjściowej w zakresie skurczowego ciśnienia tętniczego.

Tabela 11. Skuteczność leczenia semaglutydem 2,4 mg w porównaniu do placebo u osób z otyłością i niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF) – punkty końcowe oceniane po 52. tygodniach względem wartości wyjściowej – badanie STEP HFpEF

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy*, *			estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
Procentowa zmiana masy ciała							
	populacja ogólna (SEM N=263, PLC N=266)	-13,3	-2,6	ETD=-10,7 (-11,9; -9,4), p<0,001	-15,1	-2,4	ETD=-12,7 (-13,9; -11,5), p=bd
Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała							
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%	populacja ogólna (SEM N=263, PLC N=266)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda *treatment policy*, *			estymanda *trial product* *		
		Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)	Semaglutyd	Placebo	Różnica, semaglutyd vs placebo (95%CI)
Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała							
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%	populacja ogólna (SEM N=263, PLC N=266)	65,9	9,5	OR=15,5 (9,4; 25,4), p=bd	bd	bd	bd
Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała							
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%	populacja ogólna (SEM N=263, PLC N=266)	43,9	2,1	OR=30,6 (12,2; 76,6), p=bd	bd	bd	bd
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥20%	populacja ogólna (SEM N=263, PLC N=266)	23,6	0,4	OR=56,0 (7,8; 400,8), p=b.d.	-	-	-
Obwód talii, cm							
	populacja ogólna (SEM N=263, PLC N=266)	-11,7	-2,7	ETD=-9,1 (-10,6; -7,5), p=bd	bd	bd	bd
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg							
	populacja ogólna (SEM N=263, PLC N=266)	-4,9	-2,0	ETD=-2,9 (-5,8; 0,1), p=bd	bd	bd	bd

*W głównej analizie badania STEP HFpEF do oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności zastosowano dwie estymandy: estymanda *treatment policy* – odpowiadająca tradycyjnej analizie typu *intention-to-treat*, w której efekty oceniano niezależnie od przerwania leczenia lub zastosowania interwencji ratunkowej - była to metoda analizy podstawowej; estymanda *trial product* –

odpowiadającą hipotetycznej ocenie efektu leczenia w sytuacji, w której uczestnicy przyjmowaliby przypisane leczenie zgodnie z założeniami badania. Wszystkie analizy w hierarchii statystycznej oparto na pierwotnej estymandzie *treatment policy*. Wszystkie przedstawione wyniki w analizie klinicznej odnoszą się do estymandy *treatment policy*. Jeśli odnaleziono dodatkowe dane oparte na estymandzie *trial product*, również włączano je do analizy.

Skróty: CVD – choroba sercowo-naczyniowa; SEM – semaglutyd; PLC – placebo; PDM – stan przedcukrzycowy; OSA – obturacyjny bezdech senny; ETD - oszacowana różnica wyników obu metod leczenia (ang. estimated treatment difference); HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Badanie STEP UP (skuteczność leczenia semaglutydem w dawce 7,2 mg)

W badaniu STEP UP w zakresie punktu końcowego procentowej zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej do 72. tygodnia (estymanda *treatment policy*,) statystycznie istotną przewagę semaglutydu w dawce 7,2 mg nad placebo raportowano we wszystkich analizowanych subpopulacjach oraz populacji ogólnej. Natomiast istotną przewagę semaglutydu 7,2 mg nad semaglutydem 2,4 mg raportowano w populacjach:

- :
- ;
- Populacja ogólna (SEM 7,2 mg N=1005, SEM 2,4 mg N=201, PLC N=201): -18,7, vs -15,6, ETD= -3,1 (-4,7; -1,6), p<0,001.

oraz wskazano na brak istotnej różnicy w przypadku populacji oraz

Ponadto w badaniu STEP UP dla porównania semaglutydu w dwóch dawkach 7,2 mg vs 2,4 mg raportowano wyniki innych punktów końcowych jedynie w populacji ogólnej, gdzie istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia semaglutydem w wyższej dawce raportowano w zakresie:

- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała o ≥10%: 82,4 vs 75,1, OR=1,5 (1,1; 2,2), p=0,02;
- Odsetek uczestników z redukcją masy ciała o ≥15%: 66,5 vs 54,5, OR=1,6 (1,2; 2,2), p=0,002;
- Obwód talii, cm: -17,5 vs -14,6, ETD=-2,9 (-4,6; -1,3), p<0,001;

natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic między dawkami leku 7,2 mg vs 2,4 mg w tej populacji w zakresie punktów końcowych: odsetek uczestników z redukcją masy ciała o ≥5% oraz skurczowe ciśnienie tętnicze.

W badaniu STEP UP w porównaniu semaglutydu w dawce 7,2 mg nad placebo istotną przewagę semaglutydu raportowano w zakresie niemal wszystkich punktów końcowych w analizowanych populacjach. Wyjątkiem były wyniki dotyczące zmian skurczowego ciśnienia tętniczego gdzie nie było istotnej różnicy w tym zakresie między lekiem a placebo w subpopulacjach: oraz .

Parametry gospodarki węglowodanowej w AKL wnioskodawcy przedstawiono jedynie dla porównania semaglutyd 7,2 mg vs placebo w populacji , gdzie wykazano istotną przewagę semaglutydu nad placebo.

Tabela 12. Skuteczność leczenia semaglutydem 7,2 mg w porównaniu do semaglutydem 2,4 mg oraz placebo – punkty końcowe oceniane po 72. tygodniach względem wartości wyjściowej – badanie STEP UP

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda treatment policy, *[redacted]					[redacted] / estymanda trial product *				
		Semaglutyd 7,2 mg	Semaglutyd 2,4 mg	Placebo	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg (95%CI)	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs placebo (95%CI)	Semaglutyd 7,2 mg	Semaglutyd 2,4 mg	Placebo	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg (95%CI)	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs placebo (95%CI)
Procentowa zmiana masy ciała	[redacted]										
	[redacted]										
	[redacted]										
	[redacted]										
	populacja ogólna (SEM 7,2 mg N=1005, SEM 2,4 mg N=201, PLC N=201)	-18,7; n=950	-15,6; n=189	-3,9; n=171	ETD= -3,1 (-4,7; -1,6), p<0,001	ETD= -14,8 (-16,2; -13,4), p<0,001	-20,7; n=739	-17,5; n=149	-2,4; n=128	ETD= -3,2 (-4,8; -1,6), p<0,001	ETD= -18,2 (-19,9; -16,6), p<0,001
Szanse na uzyskanie ≥5% redukcji masy ciała	[redacted]										
	[redacted]										

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda treatment policy, [redacted]*					[redacted] / estymanda trial product*				
		Semaglutyd 7,2 mg	Semaglutyd 2,4 mg	Placebo	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg (95%CI)	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs placebo (95%CI)	Semaglutyd 7,2 mg	Semaglutyd 2,4 mg	Placebo	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg (95%CI)	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs placebo (95%CI)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥5%	populacja ogólna (SEM 7,2 mg N=1005, SEM 2,4 mg N=201, PLC N=201)	862/950 (90,7)	170/189 (89,9)	63/171 (36,8)	OR=1,2 (0,8; 2,0), p=0,47	OR=12,1 (8,3; 17,6), p<0,001	814/873 (93,2)	161/174 (92,5)	50/140 (35,7)	OR=1,1 (0,6; 2,0), p=0,84	OR=37,9 (25,4; 56,6), p<0,001
Szanse na uzyskanie ≥10% redukcji masy ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda treatment policy, [redacted]*					[redacted] / estymanda trial product *				
		Semaglutyd 7,2 mg	Semaglutyd 2,4 mg	Placebo	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg (95%CI)	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs placebo (95%CI)	Semaglutyd 7,2 mg	Semaglutyd 2,4 mg	Placebo	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg (95%CI)	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs placebo (95%CI)
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥10%	populacja ogólna (SEM 7,2 mg N=1005, SEM 2,4 mg N=201, PLC N=201)	783/950 (82,4)	142/189 (75,1)	35/171 (20,5)	OR=1,5 (1,1; 2,2), p=0,02	OR=14,5 (9,6; 21,9), p<0,001	751/873 (86,0)	135/174 (77,6)	28/140 (20,0)	OR=1,5 (1,0; 2,2), p=0,06	OR=34,3 (22,5; 52,2), p<0,001
Szanse na uzyskanie ≥15% redukcji masy ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek uczestników z redukcją masy ciała ≥15%	populacja ogólna (SEM 7,2 mg N=1005, SEM 2,4 mg N=201, PLC N=201)	632/950 (66,5)	103/189 (54,5)	13/171 (7,6)	OR=1,6 (1,2; 2,2), p=0,002	OR=20,3 (11,2; 36,8), p<0,001	615/873 (70,4)	100/174 (57,5)	11/140 (7,9)	OR=1,7 (1,3; 2,3), p<0,001	OR=40,4 (22,2; 73,7), p<0,001
Obwód talii, cm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda treatment policy, [redacted]*					[redacted] / estymanda trial product *				
		Semaglutyd 7,2 mg	Semaglutyd 2,4 mg	Placebo	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg (95%CI)	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs placebo (95%CI)	Semaglutyd 7,2 mg	Semaglutyd 2,4 mg	Placebo	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg (95%CI)	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs placebo (95%CI)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	populacja ogólna (SEM 7,2 mg N=1005, SEM 2,4 mg N=201, PLC N=201)	-17,5; n=950	-14,6; n=189	-5,9; n=171	ETD=-2,9 (-4,6; -1,3), p<0,001	ETD=-11,7 (-13,0; -10,4), p<0,001	-18,9; n=739	-15,9; n=149	-4,9; n=128	ETD=–3,0 (–4,6; –1,4), p<0,001	ETD=–14,1 (–15,7; –12,4), p<0,001
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Populacja	Estymanda treatment policy, [redacted]*					[redacted] / estymanda trial product *				
		Semaglutyd 7,2 mg	Semaglutyd 2,4 mg	Placebo	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg (95%CI)	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs placebo (95%CI)	Semaglutyd 7,2 mg	Semaglutyd 2,4 mg	Placebo	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg (95%CI)	Różnica, semaglutyd 7,2 mg vs placebo (95%CI)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	populacja ogólna (SEM 7,2 mg N=1005, SEM 2,4 mg N=201, PLC N=201)	-9,9 (0,4); n=949	-8,7 (1,0); n=188	-4,5 (0,8); n=171	ETD=-1,2 (-3,4; 1,0), p=0,29	ETD=-5,8 (-6,4; -5,3), p<0,001	-10,9 (0,4); n=738	-9,4 (0,9); n=149	-4,1 (1,0); n=128	ETD=–1,5 (–3,5; 0,5), p=bd	ETD=–6,7 (–8,8; –4,6), p=bd
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*W głównej analizie badania STEP UP do oceny skuteczności zastosowano dwie estymandy: estymanda *treatment policy*, odpowiadająca tradycyjnej analizie typu *intention-to-treat*, w której efekty oceniano niezależnie od przerwania leczenia lub zastosowania interwencji ratunkowej, oraz estymanda *trial product*, w której efekty oceniano u losowo przydzielonych uczestników tak, jakby wszyscy uczestnicy pozostawali na leczeniu przez cały czas trwania badania i nie rozpoczęli innej terapii otyłości. Wszystkie analizy w hierarchii statystycznej oparto na pierwotnej estymandzie *treatment policy*. Wszystkie przedstawione wyniki w analizie klinicznej odnoszą się do estymandy *treatment policy*. Jeśli odnaleziono dodatkowe dane oparte na estymandzie *trial product*, również włączano je do analizy. [redacted]

Skróty: CVD – choroba sercowo-naczyniowa; SEM – semaglutyd; PLC – placebo; PDM – stan przedcukrzycowy; OSA – obturacyjny bezdech senny; ETD - oszacowana różnica wyników obu metod leczenia (ang. estimated treatment difference); HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Badania efektywności praktycznej

Szczegółowy opis wyników skuteczności i bezpieczeństwa badań efektywności praktycznej Disse 2025, Ruseva 2025, Smolderen 2025 oraz Toliver 2025 znajduje się w rozdziale 4.6.2. AKL wnioskodawcy oraz w rozdziale „Uwaga 10." Uzupełnień analiz wnioskodawcy. Szczegółowy opis badań Talay 2026 i Ruseva 2026 znajduje się w rozdziale „Uwaga 3." str. 42-47 Uzupełnień analiz wnioskodawcy.

Ruseva 2025

Badanie retrospektywne na podstawie danych z zgromadzonych w bazie *Komodo Research Dataset*, w którym semaglutyd porównywano z brakiem leczenia. Badanie Ruseva 2025 obejmowało 44 285 pacjentów, z czego 8 857 z nich otrzymało semaglutyd w dawce 2,4 mg. Dane dotyczące masy ciała były dostępne dla 4 038 pacjentów z kohorty nieleczonej oraz 1 186 pacjentów z kohorty otrzymującej semaglutyd.

W badaniu Ruseva 2025 wykazano, że po 12 miesiącach leczenia semaglutyd prowadzi do istotnego zmniejszenia masy ciała w porównaniu z grupą nieleczoną. Większy odsetek pacjentów z grupy badanej osiągnął redukcję masy ciała o ≥5%, ≥10%, ≥15% i ≥20%, a prawdopodobieństwo uzyskania tych poziomów redukcji było istotnie wyższe w grupie leczonej (redukcja o: ≥5% (OR= 44,8; 95%CI: 36,4; 55,1; p<0,001), ≥10% (OR= 48,3; 95%CI: 39,9; 58,5; p<0,001), ≥15% (OR= 45,7; 95%CI: 36,0; 58,0; p<0,001), ≥20% (OR= 32,1; 95%CI: 23,8; 43,1; p<0,001)). Spadek masy ciała obserwowano we wszystkich kategoriach BMI, przy czym największy dotyczył osób z otyłością I i II stopnia. Leczenie semaglutydem wiązało się również z istotną poprawą parametrów kardiometabolicznych.

Smolderen 2025

Badanie retrospektywne na podstawie danych z zgromadzonych w bazie *Komodo Research Dataset*, w którym semaglutyd porównywano z brakiem leczenia. Spośród 27 963 pacjentów, 9 321 otrzymało semaglutyd w dawce 2,4 mg. Jako pierwszorzędowe punkty oceniano zmodyfikowany złożony wskaźnik sercowo-naczyniowy 3-punktowy (rMACE-3: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz zgon z jakiejkolwiek przyczyny) oraz zmodyfikowany wskaźnik 5-punktowy (rMACE-5: rMA-CE-3, rewaskularyzacja wieńcowa oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca).

Wśród uczestników stosujących semaglutyd 2,4 mg w porównaniu z osobami, które go nie stosowały, odnotowano odpowiednio 88 vs. 288 zdarzeń rMACE-5 oraz 42 vs. 175 zdarzeń rMACE-3. W porównaniu z brakiem leczenia, stosowanie semaglutydu 2,4 mg wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia rMACE-5 o 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,43; 0,69; p<0,001) oraz rMACE-3 o 57% (HR=0,43; 95%CI: 0,31; 0,61; p<0,001), w czasie średniej obserwacji wynoszącej 216 dni dla grupy leczonej i 195 dni dla grupy nieleczonej.

Dodatkowo, w porównaniu z osobami niestosującymi leku, stosowanie semaglutydu 2,4 mg było związane z niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 54% oraz zgonu z jakiejkolwiek przyczyny o 86% (odpowiednio: HR=0,46; 95%CI: 0,29; 0,73; p<0,01; HR=0,14; 95%CI: 0,06; 0,30; p<0,001).

Toliver 2025

Toliver 2025 jest retrospektywną analizą danych z bazy programu *WeGoTogether*. Badanie obejmowało 8 177 pacjentów, którzy przyjmowali semaglutyd w dawce 2,4 mg, spośród których 7 604 (93,0%) pacjentów miało BMI ≥30 kg/m2. W podgrupie pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² procentowa utrata masy ciała wynosiła: -13,4% (SD=6,1; n=6 964) po 6 mies., -18,0% (SD=10,1; n=1 915) po 12 mies., -21,2% (SD=11,0; n=454) po 18 mies. i -21,2% (SD=11,2; n=296) po 24 mies. Wszystkie wyniki były istotne statystycznie (p<0,001). W odniesieniu do zmian stopnia otyłości, w podgrupie pacjentów z BMI ≥30,0 kg/m² po 18 mies. (n=454) i 24 mies. (n=296) odpowiednio 50,2% i 51,7% uczestników spadło poniżej zakresu otyłości.

Talay 2026

Badanie Talay 2026 było retrospektywne, wykorzystano w nim dane z platformy *Juniper*, oceniano skuteczność (redukcja masy ciała) i bezpieczeństwo (działania niepożądane) semaglutydu. Wyniki w badaniu porównywano w zależności od zastosowanego estymandu oraz od zastosowanego preparatu leczniczego (Wegovy vs Ozepic). Badanie obejmowało 7 279 pacjentów, z czego u 1 678 (23,1%) z nich oceniano skuteczność.

W badaniu w estymandzie efektywności, odzwierciedlającym wyniki przy założeniu odpowiedniej adherencji do leczenia, średnia redukcja masy ciała po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wyniosła 15,67% (±8,0). Co najmniej 5% masy wyjściowej utraciło 92,49% pacjentów, ≥10% – 75,92%, a ≥15% – 53,69%. Łącznie 2,5% pacjentów nie zmniejszyło masy ciała lub ją zwiększyło.

Działania niepożądane zgłosiło 75,98% pacjentów, a średni czas do wystąpienia pierwszego zgłoszonego działania niepożądanego wynosił 43,87 dnia. Przerwę w leczeniu przynajmniej raz odnotowano u 31,92%

pacjentów, a średni czas trwania przerwy wynosił 14,17 dnia. Średnia liczba zamówień semaglutydu wynosiła 12,98

Ruseva 2026

W retrospektywnym badaniu Ruseva 2026 (na podstawie danych z elektronicznej dokumentacji medycznej bazy Komodo Research Dataset) oceniano z długoterminowe efekty kardiometaboliczne semaglutydu 2,4 mg, tj. ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowo-metabolicznych, zmianę biomarkerów kardiometabolicznych oraz zmianę 10-letniego ryzyka ASCVD, w porównaniu z pacjentami nieleczonymi semaglutydem 2,4 mg (w tym częścią leczoną innymi lekami stosowanymi w terapii otyłości).

Do badania Ruseva 2026 włączono 8 974 696 pacjentów, z czego 25 783 (0,3%) było leczonych semaglutydem 2,4 mg, a 8 948 913 (99,7%) było nieleczonych.

W badaniu Ruseva 2026 mediana okresu obserwacji wynosiła 15,3–15,4 miesiąca w grupie stosującej semaglutyd 2,4 mg oraz 19,5–20,0 miesiąca w grupie niestosującej semaglutydu. Stosowanie semaglutydu 2,4 mg wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia większości analizowanych kardiometabolicznych schorzeń współistniejących związanych z otyłością (ORC) w porównaniu z brakiem stosowania semaglutydu:

- wystąpienia stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy typu 2 było niższe o 25% (HR=0,75; 95%CI: 0,70; 0,80; p<0,001),
- samej cukrzycy typu 2 o 55% (HR=0,45; 95%CI: 0,39; 0,51; p<0,001),
- nadciśnienia tętniczego o 38% (HR=0,62; 95%CI: 0,57; 0,68, p<0,001),
- miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) o 35% (HR=0,65; 95%CI: 0,58; 0,72; p<0,001),
- niewydolności serca o 52% (HR=0,48; 95%CI: 0,38; 0,61; p<0,001),
- choroby sercowo-naczyniowej (CVD) o 31% (HR=0,69; 95%CI: 0,64; 0,75; p<0,001).

Nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia dyslipidemii (HR=1,05; 95%CI: 1,00; 1,11; p=0,054).

Po 24 miesiącach nowe przypadki analizowanych ORC występowały rzadziej wśród pacjentów stosujących semaglutyd 2,4 mg niż w grupie niestosującej leku, z wyjątkiem dyslipidemii, dla której odsetek był taki sam w obu grupach.

W analizie 10-letniego ryzyka ASCVD, przeprowadzonej w podgrupie pacjentów z dostępnymi danymi (N=161 w grupie semaglutydu 2,4 mg), średnie ryzyko w grupie semaglutydu zmniejszyło się z 4,0% do 3,3% po 12 miesiącach, podczas gdy w grupie niestosującej semaglutydu wzrosło z 4,3% do 4,6%. Różnica między grupami wyniosła −1,0 punktu procentowego (95%CI: −1,3; −0,7; p<0,001).
Odsetek pacjentów z pośrednim lub wysokim ryzykiem ASCVD (≥7,5%) zmniejszył się w grupie semaglutydu z 14,9% do 9,3%, z kolei w grupie niestosującej semaglutydu wzrósł z 17,7% do 18,7%. Po uwzględnieniu wyjściowego ryzyka ASCVD stosowanie semaglutydu wiązało się z niższymi szansami wystąpienia pośredniego lub wysokiego ryzyka po 12 miesiącach (OR=0,3; 95% CI: 0,1; 0,6; p<0,001).

Opracowania wtórne

Opis wyników skuteczności i bezpieczeństwa leczenia semaglutydem na podstawie opracowań wtórnych De Luca 2026, Shi 2024, Barazzoni 2026, Vienghirun 2026, Nong 2026 znajduje się w rozdziałach „Uwaga 3.” (tabela 11., str. 25-31) Uzupełnień do analiz wnioskodawcy oraz dla opracowania Liu 2025 w rozdziale 4.1. AKL wnioskodawcy.

W uwzględnionych w analizach wnioskodawcy opracowaniach wtórnych autorzy opracowań formułowali spójne wnioski o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia semaglutydem w porównaniu z placebo/interwencją dotyczącą stylu życia/brakiem interwencji – istotnej redukcji masy ciała, poprawie jakości życia, oraz częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis profilu bezpieczeństwa badań randomizowanych STEP 1 i STEP 5 znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.4.1.1. Dla pozostałych badań randomizowanych analizy profilu bezpieczeństwa znajdują się w Uzupełnieniach analiz wnioskodawcy na stronach: 164-169 dla badania STEP 3 (tabela nr 143), 192-195 dla badania STEP 10 (tabela nr 171), 224-227 dla badania STEP HFpEF (tabele nr 204), 271-276 dla badania STEP UP (tabela nr 246).

Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne znajdują się w rozdz. 4.5. AKL wnioskodawcy oraz rozdz. „Uwaga 11.” Uzupełnień do analiz wnioskodawcy.

Badanie STEP 1

W badaniu STEP 1 co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE) wystąpiło u 1 171 (89,7%) pacjentów z grupy semaglutydu i 566 (86,4%) z grupy placebo. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych można wyróżnić: nudności (577 (44,2%) pacjentów z grupy semaglutydu i 114 (17,4%) z grupy placebo) i biegunkę (412 (31,5%) pacjentów w grupie semaglutydu i 104 (15,9%) w grupie placebo).

Istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych semaglutydem a placebo, odnotowano w zakresie wystąpienia: jakiegokolwiek AE (RR=1,04; 95%CI: 1,00; 1,08; p=0,042), nudności (RR=2,54; 95%CI: 2,13; 3,03; p<0,001), biegunki (RR=1,99; 95%CI: 1,64; 2,41; p<0,001), wymiotów (RR=3,78; 95%CI: 2,79; 5,12; p<0,001), zaparć (RR=2,48; 95%CI: 1,92; 3,20; p<0,001), niestrawności (RR=2,94; 95%CI: 1,91; 4,53; p<0,001), bólu brzucha (RR=1,81; 95%CI: 1,27; 2,59; p=0,001) i zakażenia górnych dróg oddechowych (RR=0,71; 95%CI: 0,55; 0,94; p=0,015).

W badaniu STEP 1 odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych semaglutydem a placebo w zakresie wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiego AE (9,8% vs 6,4%, RR=1,53; 95%CI: 1,09; 2,14; p=0,013).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie pacjentów, którzy przyjmowali semaglutyd (7,0% vs 3,1%, RR=2,31; 95%CI: 1,44; 3,71; p=0,001). W badaniu STEP 1 skupiono się na zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, które występowały najczęściej i również najczęściej prowadziły do przerwania leczenia (4,5% vs 0,8%, RR=5,92; 95%CI: 2,39; 14,67; p<0,001).

W badaniu STEP 1 zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu jednego (0,1%) pacjenta z grupy semaglutydu i jednego zgonu (0,2%) z grupy placebo – zgony nie zostały uznane za związane ze stosowanym leczeniem.

Tabela 13. Profil bezpieczeństwa leczenia semaglutydem 2,4 mg w porównaniu do placebo – badanie STEP 1

AEs	Semaglutyd 2,4 mg			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH
	n	N	%	n	N	%			
Jakiekolwiek AE	1 171	1 306	89,7%	566	655	86,4%	1,04 (1,00; 1,08) p=0,042	0,03 (0,00; 0,06) p=0,040	31 NNH (15,74; 664,72) NNH
Ciężkie AE	128	1 306	9,8%	42	655	6,4%	1,53 (1,09; 2,14) p=0,013	0,03 (0,01; 0,06) p=0,007	30 NNH (17,06; 109,31) NNH
AE prowadzące do przerwania leczenia	92	1 306	7,0%	20	655	3,1%	2,31 (1,44; 3,71) p=0,001	0,04 (0,02; 0,06) p<0,001	25 NNH (16,94; 48,14) NNH
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe	59	1 306	4,5%	5	655	0,8%	5,92 (2,39; 14,67) p<0,001	0,04 (0,02; 0,05) p<0,001	27 NNH (19,75; 40,89) NNH
Śmiertelne AE	1	1 306	0,1%	1	655	0,2%	0,50 (0,03; 8,01) p=0,625	-	-
AE zgłaszane u ≥10% pacjentów									
Nudności	577	1 306	44,2%	114	655	17,4%	2,54 (2,13; 3,03) p<0,001	0,27 (0,23; 0,31) p<0,001	4 NNH (3,25; 4,38) NNH
Biegunka	412	1 306	31,5%	104	655	15,9%	1,99 (1,64; 2,41) p<0,001	0,16 (0,12; 0,19) p<0,001	6 NNH (5,15; 8,40) NNH
Wymioty	324	1 306	24,8%	43	655	6,6%	3,78 (2,79; 5,12) p<0,001	0,18 (0,15; 0,21) p<0,001	5 NNH (4,70; 6,57) NNH
Zaparcie	306	1 306	23,4%	62	655	9,5%	2,48 (1,92; 3,20) p<0,001	0,14 (0,11; 0,17) p<0,001	7 NNH (5,82; 9,30) NNH
Zapalenie nosogardła	281	1 306	21,5%	133	655	20,3%	1,06 (0,88; 1,27) p=0,537	-	-
Ból głowy	198	1 306	15,2%	80	655	12,2%	1,24 (0,97; 1,58) p=0,080	-	-
Niestrawność	135	1 306	10,3%	23	655	3,5%	2,94 (1,91; 4,53) p<0,001	0,07 (0,05; 0,09) p<0,001	15 NNH (11,12; 21,49) NNH
Ból brzucha	130	1 306	10,0%	36	655	5,5%	1,81 (1,27; 2,59) p=0,001	0,04 (0,02; 0,07) p<0,001	22 NNH (14,62; 48,22) NNH
Zakażenie górnych dróg oddechowych	114	1 306	8,7%	80	655	12,2%	0,71 (0,55; 0,94) p=0,015	-0,03 (-0,06; -0,01) p=0,020	29 NNT (15,57; 182,89) NNT

AE szczególnego zainteresowania									
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	969	1 306	74,2%	314	655	47,9%	1,55 (1,42; 1,69) p<0,001	0,26 (0,22; 0,31) p<0,001	4 NNH (3,25; 4,60) NNH
Zaburzenia związane z pęcherzykiem żółciowym	34	1 306	2,6%	8	655	1,2%	2,13 (0,99; 4,58) p=0,052	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	33	1 306	2,5%	5	655	0,8%	3,31 (1,30; 8,44) p=0,012	0,02 (0,01; 0,03) p=0,001	57 NNH (35,16; 146,55) NNH
Kamica żółciowa	23	1 306	1,8%	4	655	0,6%	2,88 (1,00; 8,30) p=0,050	-	-
Zaburzenia wątroby	31	1 306	2,4%	20	655	3,1%	0,78 (0,45; 1,35) p=0,373	-	-
Ostre zapalenie trzustki	3	1 306	0,2%	0	655	0,0%	3,51 (0,18; 67,92) p=0,406	-	-
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	107	1 306	8,2%	75	655	11,5%	0,72 (0,54; 0,95) p=0,019	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,025	31 NNT (16,36; 249,38) NNT
Reakcje alergiczne	96	1 306	7,4%	54	655	8,2%	0,89 (0,65; 1,23) p=0,482	-	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	65	1 306	5,0%	44	655	6,7%	0,74 (0,51; 1,07) p=0,113	-	-
Nowotwory złośliwe	14	1 306	1,1%	7	655	1,1%	1,00 (0,41; 2,47) p=0,995	-	-
Zaburzenia psychiczne	124	1 306	9,5%	83	655	12,7%	0,75 (0,58; 0,97) p=0,031	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,038	31 NNT (16,18; 574,29) NNT
Ostra niewydolność nerek	3	1 306	0,2%	2	655	0,3%	0,75 (0,13; 4,49) p=0,755	-	-
Hipoglikemia	8	1 306	0,6%	5	655	0,8%	0,80 (0,26; 2,44) p=0,698	-	-

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania zdefiniowano na podstawie doświadczeń terapeutycznych z agonistami receptora GLP-1 oraz informacji zwrotnych i wymagań organów regulacyjnych. Zdarzenia te zostały z góry zdefiniowane jako szczególnie istotne w ocenie bezpieczeństwa. W badaniu STEP 1 do najczęściej występujących zdarzeń (≥10% pacjentów) szczególnego zainteresowani należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (74,2% vs 47,9%), zaburzenia psychiczne (9,5% vs 12,7%) oraz zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (8,2% vs 11,5%). Istotne statystycznie różnice między grupami różnice na korzyść semaglutydu raportowano w zakresie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (RR=0,72; 95%CI: 0,54; 0,95; p=0,019) i zaburzeń psychicznych (RR=0,75; 95%CI: 0,58; 0,97; p=0,031) natomiast na korzyść kontroli odnotowano w zakresie wystąpienia: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR=1,55; 95%CI: 1,42; 1,69; p<0,001), zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (RR=3,31; 95%CI: 1,30; 8,44; p=0,012).

STEP 5

W badaniu STEP 5 w trakcie 2-letniej obserwacji co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło ogółem u 146 (96,1%) pacjentów z grupy semaglutydu i 136 (89,5%) z grupy placebo. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych można wyróżnić: nudności (53,3% pacjentów z grupy semaglutydu i 21,7% z grupy placebo) i biegunkę (34,9% pacjentów w grupie semaglutydu i 23,7% w grupie placebo). Istotnie statystycznie częściej w grupie semaglutydu w porównaniu do grupy placebo występowały: jakiekolwiek AE (RR=1,07; 95%CI: 1,01; 1,14; p=0,028), nudności (RR=2,45; 95%CI: 1,75; 3,44; p<0,001), biegunki (RR=1,47; 95%CI: 1,03; 2,11; p=0,035), wymiotów (RR=6,57l 95%CI: 3,06; 14,09; p<0,001), zaparć (RR=2,76; 95%CI: 1,66; 4,59; p<0,001), bólu brzucha w części górnej (RR=2,20; 95%CI: 1,08; 4,49) p=0,030), bólu brzucha (RR=5,00; 95%CI: 1,75; 14,28; p=0,003), niestrawności (RR=2,86; 95%CI: 1,24; 6,56; p=0,013), zapalenia błony śluzowej żołądka i jelit (RR=15,00; 95%CI: 1,75; 14,28; p=0,003), zmniejszonego apetytu (RR=2,83; 95%CI: 1,15; 6,99; p=0,024) i wzdęć (RR=17,00; 95%CI: 2,29; 126,15; p=0,006).

Częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa w grupie placebo, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie (7,9% vs 11,8%, RR=0,67; p=0,253).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia częściej występowały w grupie pacjentów, którzy przyjmowali semaglutyd (5,9%) niż placebo (4,6%). Podobnie jak w badaniu STEP 1 w badaniu STEP 5 skupiono się na zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, które występowały najczęściej i również najczęściej prowadziły do przerwania leczenia (3,9% vs 0,7%). Różnice w zakresie AE prowadzących do przerwania leczenia nie były istotne statystycznie.

W badaniu STEP raportowano jedno zdarzenie prowadzące do zgonu w grupie semaglutydu, zgon nie został uznany za związany ze stosowanym leczeniem.

Tabela 14. Profil bezpieczeństwa leczenia semaglutydem 2,4 mg w porównaniu do placebo – badanie STEP 5

AEs	Semaglutyd 2,4 mg			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH
	n	N	%	n	N	%			
Jakiekolwiek AE	146	152	96,1%	136	152	89,5%	1,07 (1,01; 1,14) p=0,028	0,07 (0,01; 0,12) p=0,026	15 NNH (8,09; 124,86) NNH
Ciężkie AE	12	152	7,9%	18	152	11,8%	0,67 (0,33; 1,34) p=0,253	-	-
AE prowadzące do przerwania leczenia	9	152	5,9%	7	152	4,6%	1,29 (0,49; 3,36) p=0,609	-	-
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6	152	3,9%	1	152	0,7%	6,00 (0,73; 49,25) p=0,095	-	-
Śmiertelne AE	1	152	0,7%	0	152	0,0%	3,00 (0,12; 73,07) p=0,500	-	-
AE zgłaszane u ≥10% pacjentów									
Nudności	81	152	53,3%	33	152	21,7%	2,45 (1,75; 3,44) p<0,001	0,32 (0,21; 0,42) p<0,001	3 NNH (2,39; 4,70) NNH
Biegunka	53	152	34,9%	36	152	23,7%	1,47 (1,03; 2,11) p=0,035	0,11 (0,01; 0,21) p=0,031	9 NNH (4,69; 96,95) NNH
Zaparcie	47	152	30,9%	17	152	11,2%	2,76 (1,66; 4,59) p<0,001	0,20 (0,11; 0,29) p<0,001	5 NNH (3,49; 9,22) NNH
Wymioty	46	152	30,3%	7	152	4,6%	6,57 (3,06; 14,09) p<0,001	0,26 (0,18; 0,34) p<0,001	4 NNH (2,97; 5,67) NNH
Zapalenie nosogardła	24	152	15,8%	23	152	15,1%	1,04 (0,62; 1,77) p=0,874	-	-
Ból brzucha w części górnej	22	152	14,5%	10	152	6,6%	2,20 (1,08; 4,49) p=0,030	0,08 (0,01; 0,15) p=0,024	13 NNH (6,79; 95,03) NNH
Ból brzucha	20	152	13,2%	4	152	2,6%	5,00 (1,75; 14,28) p=0,003	0,11 (0,05; 0,16) p=0,001	10 NNH (6,07; 21,83) NNH
Niestrawność	20	152	13,2%	7	152	4,6%	2,86 (1,24; 6,56) p=0,013	0,09 (0,02; 0,15) p=0,008	12 NNH (6,72; 44,85) NNH
Bębnica	20	152	13,2%	10	152	6,6%	2,00 (0,97; 4,13) p=0,061	-	-
Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	20	152	13,2%	4	152	2,6%	5,00 (1,75; 14,28) p=0,003	0,11 (0,05; 0,16) p=0,001	10 NNH (6,07; 21,83) NNH
Grypa	20	152	13,2%	16	152	10,5%	1,25 (0,67; 2,32) p=0,479	-	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	20	152	13,2%	23	152	15,1%	0,87 (0,50; 1,52) p=0,622	-	-
Zmniejszony apetyt	17	152	11,2%	6	152	3,9%	2,83 (1,15; 6,99) p=0,024	0,07 (0,01; 0,13) p=0,016	14 NNH (7,62; 74,23) NNH
Wzdęcia	17	152	11,2%	1	152	0,7%	17,00 (2,29; 126,15) p=0,006	0,11 (0,05; 0,16) p<0,001	10 NNH (6,37; 18,68) NNH
Ból głowy	16	152	10,5%	16	152	10,5%	1,00 (0,52; 1,93) p=1,000	-	-
Ból pleców	15	152	9,9%	19	152	12,5%	0,79 (0,42; 1,50) p=0,468	-	-
AE szczególnego zainteresowania									
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	125	152	82,2%	82	152	53,9%	1,52 (1,29; 1,80) p<0,001	0,28 (0,18; 0,38) p<0,001	4 NNH (2,61; 5,46) NNH

Zaburzenia związane z pęcherzykiem żółciowym	4	152	2,6%	2	152	1,3%	2,00 (0,37; 10,76) p=0,419	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4	152	2,6%	2	152	1,3%	2,00 (0,37; 10,76) p=0,419	-	-
Kamica żółciowa	3	152	2,0%	2	152	1,3%	1,50 (0,25; 8,85) p=0,654	-	-
Zaburzenia wątroby	3	152	2,0%	3	152	2,0%	1,00 (0,21; 4,88) p=1,000	-	-
Ostre zapalenie trzustki	0	152	0,0%	0	152	0,0%	-	-	-
Zaburzenia układu krążenia	17	152	11,2%	32	152	21,1%	0,53 (0,31; 0,91) p=0,023	-0,10 (-0,18; -0,02) p=0,018	10 NNT (5,54; 59,66) NNT
Reakcje alergiczne	23	152	15,1%	8	152	5,3%	2,88 (1,33; 6,22) p=0,007	0,10 (0,03; 0,17) p=0,004	10 NNH (6,03; 31,69) NNH
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	10	152	6,6%	15	152	9,9%	0,67 (0,31; 1,44) p=0,301	-	-
Nowotwory złośliwe	2	152	1,3%	4	152	2,6%	0,50 (0,09; 2,69) p=0,419	-	-
Zaburzenia psychiczne	26	152	17,1%	25	152	16,4%	1,04 (0,63; 1,72) p=0,878	-	-
Ostra niewydolność nerek	0	152	0,0%	0	152	0,0%	-	-	-
Hipoglikemia	4	152	2,6%	0	152	0,0%	9,00 (0,49; 165,74) p=0,139	-	-
Rzadkie wydarzenia	0	152	0,0%	1	152	0,7%	0,33 (0,01; 8,12) p=0,500	-	-
Przedawkowanie	0	152	0,0%	1	152	0,7%	0,33 (0,01; 8,12) p=0,500	-	-

W badaniu STEP 5 do najczęściej występujących AE szczególnego zainteresowania (≥10% pacjentów) należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (82,2% vs 53,9%), zaburzenia układu krążenia (11,2% vs 21,1%), reakcje alergiczne (15,1% vs 5,3%) oraz zaburzenia psychiczne (17,1% vs 16,4%). Istotnie częściej w grupie semaglutydu występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (RR=1,52; 95%CI: 1,29; 1,80; p<0,001) i reakcje alergiczne (RR=2,88; 95%CI: 1,33; 6,22; p=0,007), natomiast istotnie rzadziej występowały zaburzenia układu krążenia (RR=0,53; 95%CI: 0,31; 0,91; p=0,023).

Badanie STEP 3 (wdrożenie intensywnej modyfikacji stylu życia)

W badaniu STEP 3, w którym stosowano intensywną modyfikację stylu życia, ogółem u 390 (95,8%) pacjentów z grupy semaglutydu i 196 (96,1%) z grupy placebo wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych można wyróżnić zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Raportowano istotnie statystycznie częstsze występowanie jakiegokolwiek ciężkiego AE w grupie pacjentów leczonych semaglutydem w porównaniu do grupy placebo (9,1% vs 2,9% pacjentów; RR=3,09; 95%CI: 1,33; 7,20; p=0,009). Odsetek przerwań leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie semaglutydu (5,9% vs 2,9%), różnica nie była istotna. Nie raportowano zgonów.

W badaniu STEP 3 istotnie statystycznie częściej w grupie semaglutydu w porównaniu do grupy placebo występowały: nudności (RR=2,64; 95%CI: 2,01; 3,46; p<0,001), zaparcia (RR=1,50; 95%CI: 1,15; 1,97; p=0,003), biegunki (RR=1,64; 95%CI: 1,23; 2,18; p=0,001), wymiotów (RR=2,53; 95%CI: 1,65; 3,87; p<0,001), bólu głowy (RR=1,95; 95%CI: 1,23; 3,10; p=0,004), bólu brzucha (RR=2,71; 95%CI: 1,41; 5,20; p=0,003), zawrotów głowy (RR=2,37; 95%CI: 1,26; 4,44; p=0,007), zmęczenia (RR=1,74; 95%CI: 1,00; 3,01; p=0,049) i zakażenia dróg moczowych (RR=2,11; 95%CI: 1,08; 4,11; p=0,029).

Wśród najczęstszych zdarzeń szczególnego zainteresowania odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych semaglutydem a placebo, w zakresie wystąpienia: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR=1,31; 95%CI: 1,17; 1,47; p<0,001), które były częstsze u leczonych semaglutydem.

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa leczenia semaglutydem 2,4 mg w porównaniu do placebo, w połączeniu z intensywną interwencją dotyczącą stylu życia – badanie STEP 3

AEs	Semaglutyd 2,4 mg			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH
	n	N	%	n	N	%			
≥1 AE*	390	407	95,8%	196	204	96,1%	1,00 (0,96; 1,03) p=0,879	-	-
AE prowadzące do przerwania leczenia	24	407	5,9%	6	204	2,9%	2,00 (0,83; 4,83) p=0,121	-	-
- zaburzenia żołądkowo jelitowe	14	407	3,4%	0	204	0,0%	14,57 (0,87; 243,05) p=0,062	-	-
≥1 ciężkie AE^^^	37	407	9,1%	6	204	2,9%	3,09 (1,33; 7,20) p=0,009	0,06 (0,03; 0,10) p=0,001	16,26 NNH (10,23; 39,69) NNH
AE zgłaszane u ≥10% pacjentów**									
Nudności	237	407	58,2%	45	204	22,1%	2,64 (2,01; 3,46) p<0,001	0,36 (0,29; 0,44) p<0,001	2,76 NNH (2,29; 3,48) NNH
Zaparcie	150	407	36,9%	50	204	24,5%	1,50 (1,15; 1,97) p=0,003	0,12 (0,05; 0,20) p=0,001	8,10 NNH (5,03; 20,80) NNH
Biegunka	147	407	36,1%	45	204	22,1%	1,64 (1,23; 2,18) p=0,001	0,14 (0,07; 0,21) p<0,001	7,11 NNH (4,67; 14,93) NNH
Wymioty	111	407	27,3%	22	204	10,8%	2,53 (1,65; 3,87) p<0,001	0,16 (0,10; 0,23) p<0,001	6,06 NNH (4,43; 9,60) NNH
Zapalenie nosogardła	90	407	22,1%	49	204	24,0%	0,92 (0,68; 1,25) p=0,595	-	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	85	407	20,9%	44	204	21,6%	0,97 (0,70; 1,34) p=0,845	-	-
Ból głowy	78	407	19,2%	20	204	9,8%	1,95 (1,23; 3,10) p=0,004	0,09 (0,04; 0,15) p=0,001	10,68 NNH (6,69; 26,54) NNH
Ból brzucha	54	407	13,3%	10	204	4,9%	2,71 (1,41; 5,20) p=0,003	0,08 (0,04; 0,13) p<0,001	11,95 NNH (7,81; 25,42) NNH
Ból pleców	54	407	13,3%	22	204	10,8%	1,23 (0,77; 1,96) p=0,384	-	-
Zawroty głowy	52	407	12,8%	11	204	5,4%	2,37 (1,26; 4,44) p=0,007	0,07 (0,03; 0,12) p=0,001	13,54 NNH (8,42; 34,50) NNH
Zmęczenie	52	407	12,8%	15	204	7,4%	1,74 (1,00; 3,01) p=0,049	0,05 (0,01; 0,10) p=0,028	18,44 NNH (9,75; 169,04) NNH
Bębnica	47	407	11,5%	23	204	11,3%	1,02 (0,64; 1,64) p=0,920	-	-
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	42	407	10,3%	13	204	6,4%	1,62 (0,89; 2,95) p=0,115	-	-
Zakażenie dróg moczowych	42	407	10,3%	10	204	4,9%	2,11 (1,08; 4,11) p=0,029	0,05 (0,01; 0,10) p=0,011	18,46 NNH (10,41; 81,14) NNH
Rozdęcie brzucha	41	407	10,1%	20	204	9,8%	1,03 (0,62; 1,71) p=0,916	-	-
Zapalenie zatok	39	407	9,6%	26	204	12,7%	0,75 (0,47; 1,20) p=0,231	-	-
AE szczególnego zainteresowania zgłaszane u ≥10% pacjentów ***									
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	337	407	82,8%	129	204	63,2%	1,31 (1,17; 1,47) p<0,001	0,20 (0,12; 0,27) p<0,001	5,11 NNH (3,69; 8,33) NNH
Zaburzenia psychiczne	60	407	14,7%	24	204	11,8%	1,25 (0,80; 1,95) p=0,318	-	-
Zaburzenia układu krążenia^	40	407	9,8%	22	204	10,8%	0,91 (0,56; 1,49) p=0,712	-	-

* Obejmuje ciężkie zdarzenia niepożądane.

** Najczęstsze zdarzenia niepożądane według preferowanego terminu, zgłaszane u co najmniej 10% uczestników w którejkolwiek z grup terapeutycznych.

*** Zidentyfikowane na podstawie wyszukiwania w słowniku *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

^ Zdarzenie wystąpiło w okresie trwania badania (czas od randomizacji do ostatniego kontaktu z ośrodkiem badawczym, niezależnie od przerwania leczenia lub zastosowania terapii ratunkowej).

^^ Zdarzenie potwierdzone przez niezależny komitet ds. oceny zdarzeń (ang. *event adjudication committee*).

^^^ Ciężkie zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako zdarzenie spełniające co najmniej jedno z poniższych kryteriów: skutkowało zgonem, zagrażało życiu, wymagało hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, prowadziło do trwałego kalectwa/niepełnosprawności, było wadą wrodzoną/defektem urodzeniowym lub stanowiło istotne zdarzenie medyczne.

Badanie STEP 10 (populacja pacjentów ze stanem przedcukrzycowym)

W badaniu STEP 10 w populacji pacjentów ze stanem przedcukrzycowym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12 (9%) uczestników przyjmujących semaglutyd oraz u 6 (9%) otrzymujących placebo. Żadne ciężkie AE nie było zgłaszane u ≥5% uczestników.

Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia odnotowano u 4 (2,9%) uczestników w grupie semaglutydu i u żadnego w grupie placebo. Z powodu AE leczenie zaprzestano u 6% uczestników w grupie semaglutydu i 1 pacjenta w grupie kontrolnej, w tym najczęściej z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych (odpowiednio 5% vs 1%). Odnotowano dwa zgony w grupie semaglutydu oba rozpatrywano jako niezwiązane z lekiem badanym.

Najczęściej występującym zdarzeniem szczególnego zainteresowania w badaniu było wystąpienie COVID-19, którego częstość była podobna w obu grupach. Pozostałe zdarzenia szczególnego zainteresowania występowały nie więcej niż u 4 pacjentów w grupie semaglutydu i 3 pacjentów w grupie placebo.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa leczenia semaglutydem 2,4 mg w porównaniu do placebo u osób z otyłością i stanem przedcukrzycowym (PDM) – badanie STEP 10

AEs	Semaglutyd 2,4 mg			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH
	n	N	%	n	N	%			
Ciężkie AE	12	138	8,7%	6	69	8,7%	1,00 (0,39; 2,55) p=1,000	-	-
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	8	138	6%	1	69	1,4%	-	-	-
- zaburzenia żołądkowo jelitowe	7	138	5%	1	69	1,4%	-	-	-
Ciężkie AE prowadzące do zaprzestania leczenia	4	138	2,9%	0	69	0,0%	4,53 (0,25; 83,00) p=0,308	-	-
Ciężkie AE prowadzące do zgonu	2	138	1,4%	0	69	0,0%	2,52 (0,12; 51,74) p=0,549	-	-
Ciężkie AE związane z leczeniem zgłoszone u ≥5% uczestników	0	138	0,0%	0	69	0,0%	-	-	-
AE szczególnego zainteresowania zgłaszane u ≥10% pacjentów									
COVID-19 (podczas leczenia)	49	138	35,5%	24	69	34,8%	1,02 (0,69; 1,51) p=0,918	-	-

Badanie STEP HFpEF (pacjenci z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory)

W trakcie badania STEP HFpEF w populacji pacjentów z niewydolnością serca HFpEF ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 35 uczestników (13,3%) w grupie semaglutydu i 71 (26,7%) w grupie placebo. Różnica ta wynikała głównie z mniejszej liczby AE związanych z zaburzeniami serca w grupie semaglutydu (2,7% vs 11,3%). Z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało po 6 uczestników w każdej grupie (w tym po jednym pacjencie z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych). Z kolei z powodu jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego leczenie przerwało istotnie więcej uczestników w grupie semaglutydu niż w grupie placebo (13,3% vs 5,3%, RR=2,53, 95% CI: 1,39; 4,59), w tym najczęściej z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych (9,5% vs 2,6%, RR=3,61, 95% CI: 1,59; 8,21).

W trakcie badania zmarło 7 uczestników – 3 w grupie semaglutydu i 4 w grupie placebo, w tym jeden zgon w grupie placebo oceniono jako sercowo-naczyniowy.

W odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ryzyko ich wystąpienia było istotnie statystycznie niższe w grupie semaglutydu niż w grupie placebo (p<0,001). Wśród najczęściej występujących ciężkich zdarzeń, które istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupie semaglutydu niż w grupie placebo, wyróżniono zaburzenia serca (p<0,001), oraz niewydolność serca (RR=0,04; 95% CI: 0,00; 0,68) i zakażenia (p=0,006). Ogółem ryzyko

wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych było istotnie statystycznie niższe w grupie semaglutydu niż w grupie placebo (RR=0,44; 95% CI: 0,26; 0,75).

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa leczenia semaglutydem 2,4 mg w porównaniu do placebo u osób z otyłością i niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF) – badanie STEP HFpEF (Kosiborod 2023)

AEs	Semaglutyd 2,4 mg			Placebo			RR – obliczenia Agencji*	p-value *
	n	N	%	n	N	%		
Ciężkie AE	35	263	13,3%	71	266	26,7%	-	<0,001
Ciężkie AE prowadzące do przerwania leczenia	6	263	2,3%	6	266	2,3%	1,01 (0,33; 3,1)	-
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1	263	0,4%	1	266	0,4%	1,01 (0,06; 16,09)	-
AE prowadzące do przerwania leczenia	35	263	13,3%	14	266	5,3%	2,53 (1,39; 4,59)	-
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe	25	263	9,5%	7	266	2,6%	3,61 (1,59; 8,21)	-
Śmiertelne AE	3	263	1,1%	4	266	1,5%	0,76 (0,17; 3,36)	-
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	0	263	0,0%	1	266	0,4%	0,34 (0,01; 8,24)	-
Najczęściej występujące ciężkie AE zgłaszane u ≥5% pacjentów								
Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe	18	263	6,8%	41	266	15,4%	0,44 (0,26; 0,75)	-
Zaburzenia serca, w tym:	7	263	2,7%	30	266	11,3%	-	<0,001
- Migotanie przedsionków	3	263	1,1%	9	266	3,4%	0,34 (0,09; 1,23)	-
- Niewydolność serca	0	263	0,0%	12	266	4,5%	0,04 (0,002; 0,68)	-
- Trzepotanie przedsionków	0	263	0,0%	3	266	1,1%	0,14 (0,008; 2,78)	-
- Zastoinowa niewydolność serca	0	263	0,0%	3	266	1,1%	0,14 (0,008; 2,78)	-
Zakażenia	4	263	1,5%	17	266	6,4%	-	0,006

*obliczenia Agencji przedstawiono, jeśli nie było dostępnej informacji o wartości p (p-value) w publikacji źródłowej

<u>Badanie STEP UP</u> (skuteczność leczenia semaglutydem w dawce 7,2 mg)

W badaniu STEP UP zdarzenia niepożądane odnotowano u 878 (87,5%) z 1 004 uczestników przyjmujących semaglutyd 7,2 mg, u 169 (84,1%) z grupy semaglutydu 2,4 mg oraz u 156 (77,6%) z grupy placebo. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej zgłaszane były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego – u 711 (70,8%) w grupie semaglutydu 7,2 mg, 123 (61,2%) w grupie semaglutydu 2,4 mg i 86 (42,8%) w grupie placebo – występujące głównie w okresie zwiększania dawki. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w tym o nasileniu łagodnym i umiarkowanym było istotnie statystycznie wyższe w grupie semaglutydu 7,2 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: AE ogółem – RR=1,13; 95%CI: 1,04; 1,22; p=0,003; łagodne - RR=1,19; 95%CI: 1,07; 1,31; p=0,001; umiarkowane – RR=1,39; 95%CI: 1,14; 1,68; p=0,001), nie było istotnych różnic między grupami przyjmującymi semaglutyd w różnych dawkach.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 68 (6,8%) pacjentów z grupy semaglutydu 7,2 mg, 22 (10,9%) z grupy semaglutydu 2,4 mg oraz 11 (5,5%) z grupy placebo, różnice nie były istotne między grupami. Nie raportowano zgonów.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do: zmniejszenia dawki, zakończenia leczenia i przerwania leczenia, było istotnie statystycznie większe w grupie semaglutydu 7,2 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: RR=37,24; 95%CI: 5,25; 264,20; p<0,001; RR=5,41; 95%CI: 1,33; 21,99; p=0,018; RR=2,70; 95%CI: 1,34; 5,45; p=0,006), natomiast nie było istotnych różnic między grupami przyjmującymi semaglutyd w różnych dawkach.

W odniesieniu do najczęstszych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (zgłaszane u ≥10% pacjentów), ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w tym dysestezji było istotnie statystycznie wyższe w grupie semaglutydu 7,2 mg w porównaniu z semaglutydem 2,4 mg (odpowiednio: RR=1,16; 95%CI: 1,03; 1,30; p=0,014; RR=3,84; 95%CI: 2,19; 6,72; p<0,001), jak i w grupie semaglutydu 7,2 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: RR=1,66; 95%CI: 1,40; 1,95; p<0,001; RR=46,05; 95%CI: 6,50; 326,37; p<0,001).

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa leczenia semaglutydem 7,2 mg w porównaniu do semaglutydu 2,4 mg i placebo – badanie STEP UP

AEs	Semaglutyd 7,2 mg			Semaglutyd 2,4 mg			Placebo			Semaglutyd 7,2 mg vs 2,4 mg			Semaglutyd 7,2 mg vs placebo		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH
AE	878	1 004	87,5%	169	201	84,1%	156	201	77,6%	1,04 (0,98; 1,11) p=0,233	-	-	1,13 (1,04; 1,22) p=0,003	0,10 (0,04; 0,16) p=0,002	10,16 NNH (6,27; 26,87) NNH
Łagodne	805	1 004	80,2%	154	201	76,6%	136	201	67,7%	1,05 (0,96; 1,14) p=0,279	-	-	1,19 (1,07; 1,31) p=0,001	0,13 (0,06; 0,19) p<0,001	7,99 NNH (5,14; 17,87) NNH
Umiarkowane	506	1 004	50,4%	97	201	48,3%	73	201	36,3%	1,04 (0,89; 1,22) p=0,585	-	-	1,39 (1,14; 1,68) p=0,001	0,14 (0,07; 0,21) p<0,001	7,10 NNH (4,67; 14,82) NNH
Ciężkie AE	68	1 004	6,8%	22	201	10,9%	11	201	5,5%	0,62 (0,39; 0,98) p=0,039	-	-	1,24 (0,67; 2,30) p=0,499	-	-
AE prowadzące do zmniejszenia dawki	186	1 004	18,5%	25	201	12,4%	1	201	0,5%	1,49 (1,01; 2,20) p=0,045	-	-	37,24 (5,25; 264,20) p<0,001	0,18 (0,15; 0,21) p<0,001	5,55 NNH (4,85; 6,48) NNH
AE prowadzące do zakończenia leczenia	54	1 004	5,4%	8	201	4,0%	2	201	1,0%	1,35 (0,65; 2,80) p=0,417	-	-	5,41 (1,33; 21,99) p=0,018	0,04 (0,02; 0,06) p<0,001	22,81 NNH (15,77; 41,21) NNH
AE prowadzące do przerwania leczenia	108	1 004	10,8%	18	201	9,0%	8	201	4,0%	1,20 (0,75; 1,93) p=0,450	-	-	2,70 (1,34; 5,45) p=0,006	0,07 (0,03; 0,10) p<0,001	14,76 NNH (9,91; 28,87) NNH
Śmiertelne AE	0	1 004	0,0%	0	201	0,0%	0	201	0,0%	-	-	-	-	-	-
AE szczególnego zainteresowania zgłaszane u ≥10% pacjentów															
AE ze strony przewodu pokarmowego (podczas leczenia)	711	1 004	70,8%	123	201	61,2%	86	201	42,8%	1,16 (1,03; 1,30) p=0,014	0,10 (0,02; 0,17) p=0,010	10,39 NNH (5,91; 43,06) NNH	1,66 (1,40; 1,95) p<0,001	0,28 (0,21; 0,35) p<0,001	3,57 NNH (2,82; 4,85) NNH
Dysestezja (podczas leczenia)*	230	1 004	22,9%	12	201	6,0%	1	201	0,5%	3,84 (2,19; 6,72) p<0,001	0,17 (0,13; 0,21) p<0,001	5,90 NNH (4,73; 7,84) NNH	46,05 (6,50; 326,37) p<0,001	0,22 (0,20; 0,25) p<0,001	4,46 NNH (3,97; 5,09) NNH
AE związane z układem krążenia (podczas leczenia)	75	1 004	7,5%	22	201	10,9%	17	201	8,5%	0,68 (0,43; 1,07) p=0,096	-	-	0,88 (0,53; 1,46) p=0,629	-	-

*Obejmuje allodynię, uczucie pieczenia, dysestezję, hiperestezję, ból skóry, parestezję, wrażliwość skóry, uczucie pieczenia skóry, dyskomfort skóry i nadwrażliwość skóry

Badania efektywności praktycznej

Szczegółowy opis wyników bezpieczeństwa badania efektywności praktycznej Disse 2025, znajduje się w rozdziale 4.6.2. AKL wnioskodawcy.

Disse 2025

Badanie Disse 2025 miało charakter prospektywny, zbierano w nim dane o bezpieczeństwie leczenia semaglutydem w leczeniu choroby otyłościowej. Badanie obejmowało 9 053 pacjentów leczonych semaglutydem, pacjenci zostali podzieleni na 2 kohorty (TUA – program tymczasowej autoryzacji stosowania: N=485; EAP – program wczesnego dostępu: N=8 568).

W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa stosowania semaglutydu, w kohorcie TUA u 22 pacjentów (4,6%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Spośród łącznie 31 zgłoszonych zdarzeń niepożądanych, najczęściej odnotowywano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=26, 83,9%). Pojedyncze zdarzenia niepożądane zgłaszano również w następujących kategoriach układów i narządów: zaburzenia układu nerwowego (n=2, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n=2) oraz zaburzenia psychiczne (n=1). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska (0,6%) i obejmowała 2 (66,7%) przypadki niedrożności jelit oraz 1 (33,3%) przypadek zapalenia trzustki. Wszystkie te zdarzenia skutkowały trwałym przerwaniem leczenia. Czas do wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosił od 4 do 17 dni.

W kohorcie EAP zgłoszono 641 zdarzeń niepożądanych u 176 pacjentów (2,1%). Najczęściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (47,3%), następnie ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (17,5%), błędy w podawaniu leku (10,0%) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (4,8%). Wśród zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zarówno ciężkich, jak i nieciężkich, większość była oczekiwana (odpowiednio: 81,0% i 64,2%). Zapalenie trzustki odnotowano w 6 przypadkach, w tym w 3 przypadkach ostrego zapalenia trzustki. Wszystkie 6 przypadków uznano za ciężkie i oczekiwane. Ogółem zapalenie trzustki stanowiło 1,0% wszystkich zdarzeń niepożądanych.

Autorzy badania Disse 2025 wnioskowali, że w populacji pacjentów z ciężką otyłością leczonych semaglutydem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

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

Porównywane interwencje

Stosowanie produktu leczniczego Wegovy (semaglutyd) w połączeniu z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększoną aktywnością fizyczną porównano ze stosowaniem wyłącznie diety i zwiększonej aktywności fizycznej (BSC).

Uwzględniono czas leczenia wynoszący 2 lata, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego (uPL).

Populacja docelowa

Jako populację A uwzględniono w scenariuszu podstawowym subpopulację badania STEP-1 obejmującą pacjentów z

Jako populację B uwzględniono w scenariuszu podstawowym subpopulację badania STEP-1 obejmującą pacjentów z

Perspektywa

Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólna (NFZ i pacjenta)

Horyzont czasowy

Dożywotni (40 lat)

Model

Wnioskodawca przedstawił globalny model ekonomiczny wykonany w programie Microsoft Excel o typie kohortowego modelu Markova, obejmujący 21 głównych stanów zdrowia.

Stany zdrowia uwzględnione w modelu obejmują następujące powikłania i choroby współistniejące otyłości:

- cukrzyca typu 2 (oraz powikłania związane z otyłością i cukrzycą: związane z narządem wzroku, nerkowe, owrzodzenia, amputacje, neuropatie),
- nadciśnienie,
- choroby sercowo-naczyniowe (w tym pośrednio zaburzenia lipidowe),
- wymiana stawu kolanowego z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów,
- stan przedcukrzycowy,
- bezdech senny.

W modelu przewidziano też dodatkowe stany zdrowia uwzględniające historię zdarzeń (np. stan po udarze, stan po zawale).

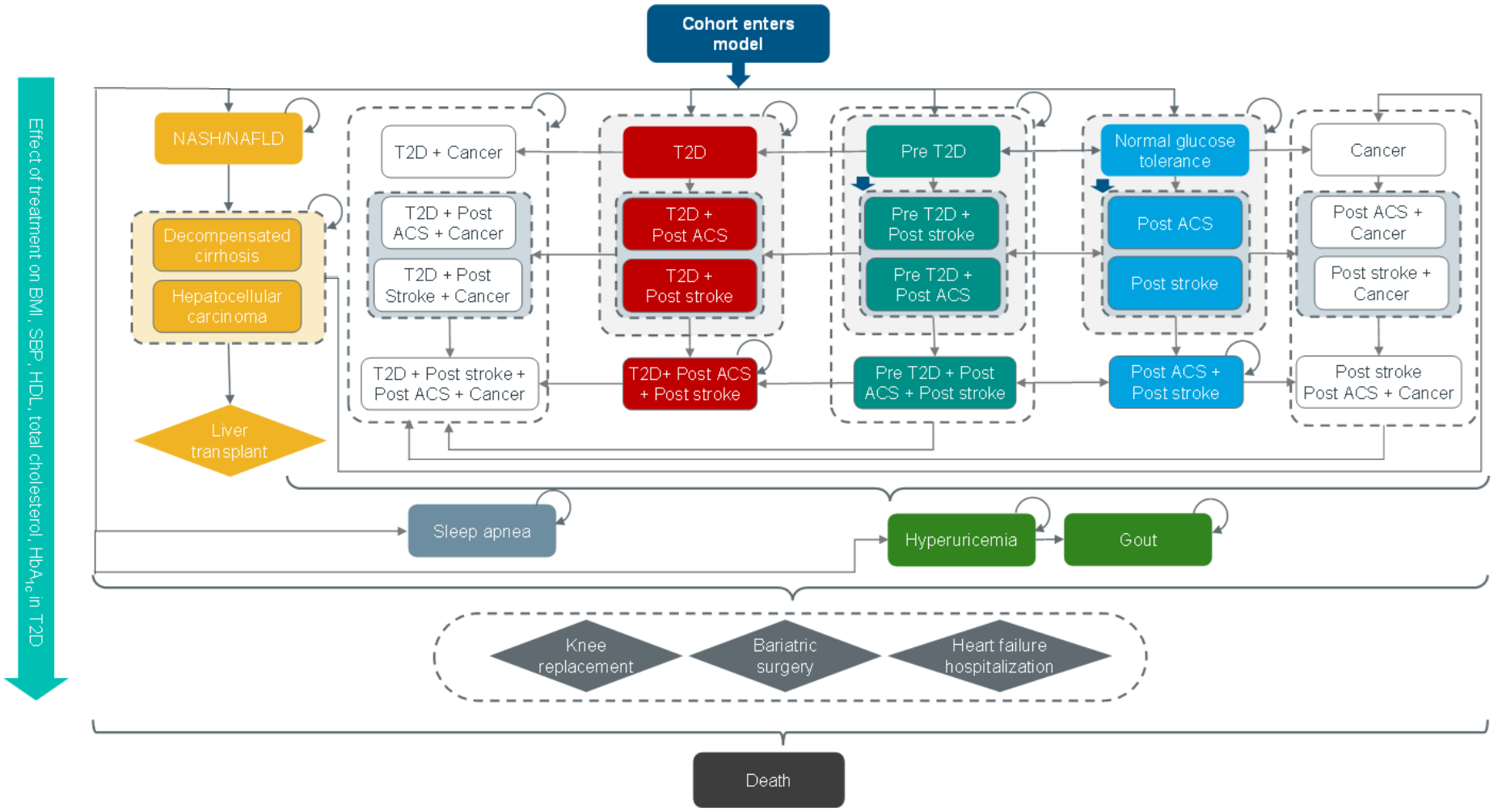
W modelu zaimplementowano także zdarzenia związane z jednorazowym efektem w zakresie użyteczności i kosztów: zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny [ang. *transient ischemic attack*, TIA]), hospitalizacja z powodu niewydolności serca, operacja wymiany stawu kolanowego oraz chirurgia bariatryczna.

Choroba zwyrodnieniowa stawów nie jest w modelu odrębnym stan zdrowia, ale jest traktowana jako zdarzenie związane z wymianą stawu kolanowego. Bezdech senny także nie został uwzględniony jako oddzielny stan zdrowia, lecz może współwystępować ze wszystkimi powikłaniami związanymi z otyłością.

Wejściowa charakterystyka populacji (wiek, rozkład płci, palenie tytoniu) wpływa na wejściowy poziom ryzyka modelowanej kohorty. Stosowane leczenie, poprzez zmianę parametrów uwzględnianych w wykorzystanych w modelu równaniach ryzyka (BMI, skurczowego ciśnienia krwi, poziomu lipidów i stanu glikemii), wpływa na prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu. Wpływ leczenia uwzględniany jest w modelu począwszy od 2 cyklu.

Długość cyklu w pierwszym roku modelowania wynosi 3 miesiące, a w kolejnych latach – 1 rok. Zastosowano korektę połowy cyklu.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystykę pacjentów przyjęto w modelu na podstawie danych dla uwzględnionych subpopulacji z badania STEP-1 (dane dostarczone z modelem wnioskodawcy). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka wejściowa populacji A i B [źródło: badanie STEP-1 (dane dostarczone z modelem)]

Parametr	Populacja A	Populacja B
Wiek (lata)		
BMI (kg/m^2)		
Wzrost (m)		
Ciśnienie skurczowe (mmHg)		
Cholesterol całkowity (mg/dl)		
Cholesterol HDL (mg/dl)		
Trójglicerydy (mg/dl)		
Odsetek pacjentów z poziomem trójglicerydów ≥150 mg/dl (%)		
Odsetek palaczy (%)		
Odsetek kobiet (%)		
Odsetek pacjentów leczonych w celu zmniejszenia poziomu lipidów (%)		
Odsetek pacjentów leczących nadciśnienie (%)		

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną interwencji wnioskowanej i komparatora przyjęto w modelu na podstawie danych z badania STEP-1 – uwzględniono wyniki dla całej populacji badania.

Uwzględniono następujące zastępcze punkty końcowe (zmiana w stosunku do wartości wejściowej):

- procentowa zmiana BMI,
- zmiana bezwzględna ciśnienia skurczowego,
- zmiana bezwzględna cholesterolu HDL,
- zmiana bezwzględna cholesterolu całkowitego,
- zmiana HbA1c (w cukrzycy).

Ponadto w modelu uwzględniono możliwość tymczasowego cofnięcia się stanu przedcukrzycowego (od 2. cyklu modelu), które ustępuje po zaprzestaniu terapii i upłynięciu okresu zanikania efektu leczenia. Przyjęte odsetki pacjentów (na podstawie wyników badania STEP-1), u których ono wystąpi, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Odsetki pacjentów z tymczasowym cofnięciem się stanu przedcukrzycowego [źródło: badanie STEP-1 (cała populacja badania)]

Parametr	Wegovy+BSC	BSC
Odsetek pacjentów z tymczasowym cofnięciem się stanu przedcukrzycowego	90,4%	45,8%

Częstość występowania powikłań otyłości

Równania ryzyka wykorzystane w modelu wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Równania ryzyka wykorzystane w modelu wnioskodawcy

Powikłanie otyłości	Równanie ryzyka wykorzystane w modelu
Cukrzyca typu 2	QDiabetes-2018 (Wielka Brytania)
Choroby sercowo-naczyniowe (zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu [w tym TIA]): - profilaktyka pierwotna, pacjenci z prawidłową tolerancją glukozy - profilaktyka pierwotna, pacjenci z cukrzycą typu 2	 QRISK3 2017 (Wielka Brytania) UKPDS 82 (Wielka Brytania)

Powikłanie otyłości	Równanie ryzyka wykorzystane w modelu
- profilaktyka wtórna, pacjenci z prawidłową tolerancją glukozy - profilaktyka wtórna, pacjenci z cukrzycą typu 2	na podstawie danych z badania SELECT UKPDS 82 (Wielka Brytania)
Bezdech senny	Sleep Heart Health Study (Stany Zjednoczone)
Wymiana stawu kolanowego	Wendelboe 2003 (Stany Zjednoczone)
Hospitalizacje z powodu niewydolności serca	na podstawie danych z badania SELECT

Zanikanie efektu leczenia

W scenariuszu podstawowym modelu uwzględniono zanikanie efektu leczenia po zakończeniu terapii („wskaźnik nadrabiania zaległości") na podstawie danych z rozszerzonej części badania STEP-1. Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wskaźnik zanikania efektu leczenia („nadrabiania zaległości") po zakończeniu terapii [źródło: rozszerzona część badania STEP-1]

Cykl po zakończeniu leczenia	Masa ciała, ciśnienie skurczowe, poziom lipidów	Powrót do stanu przedcukrzycowego
+1 cykl	[redacted]	[redacted]
+2 cykle	[redacted]	[redacted]
+3 cykle	[redacted]	[redacted]
+4 cykle	100%	-

Dodatkowo w modelu przyjęto naturalny przyrost masy ciała z wiekiem zgodnie z danymi z publikacji Ara 2012 (roczny wzrost BMI u mężczyzn o 0,1447 kg/m^2 i u kobiet o 0,1747 kg/m^2).

Śmiertelność

Śmiertelność ogólną w modelu przyjęto na podstawie tablic trwania życia GUS z 2024 r. Śmiertelność ogólną dostosowano za pomocą współczynników ryzyka (HR) zgonu w zależności od BMI. Uwzględniono także występowania zdarzeń śmiertelnych oraz zastosowano współczynniki śmiertelności związane z powikłaniami uwzględnionymi w modelu.

Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs)

W modelu uwzględniono AEs związane z hipoglikemią oraz z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, na podstawie danych dla całej populacji badania STEP-1. Przyjęte współczynniki zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia AEs w ramieniu interwencji wnioskowanej względem ramienia komparatora przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Współczynniki zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia AEs w ramieniu interwencji wnioskowanej względem ramienia komparatora w przeliczeniu na cykl modelu [źródło: badanie STEP-1 (cała populacja badania)]

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Cykl modelu	Współczynnik zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia AEs dla ramienia Wegovy+BSC [%]
Łagodna hipoglikemia	Cykle 1-4 (1 rok modelowania)	0,009
	Cykle 5-6 (2-3 rok modelowania)	0,035
Ciężkie zdarzenia żołądkowo-jelitowe	Cykle 1-4 (1 rok modelowania)	0,77
	Cykle 5-6 (2-3 rok modelowania)	3,03

Użyteczności stanów zdrowia

Bazowe wartości użyteczności stanu zdrowia w zależności od BMI, wieku i płci przyjęto w modelu na podstawie danych z badania STEP-1 (wyniki kwestionariusza SF-36 zmapowane do 3-poziomowej skali EQ-5D). Uwzględnione współzmienne dotyczyły także palenia tytoniu, występowania chorób serca lub układu krążenia (z wyłączeniem nadciśnienia) oraz występowania nadciśnienia.

W modelu przewidziano jednorazowe zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia w przypadku wystąpienia modelowanych zdarzeń oraz AEs – przyjęte wartości przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 24. Wartości jednorazowego zmniejszenia użyteczności stanu zdrowia dla zdarzeń uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	Zmniejszenie użyteczności	Źródło
Ostry zespół wieńcowy*	-0,129	Clarke 2002
Udar mózgu*	-0,181	Clarke 2002
TIA*	-0,033	Sullivan 2011
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	-0,032	Anker 2021
Wymiana stawu kolanowego	-0,023	Sullivan 2011

* spadek jakości życia obserwowany w ciągu 30 dni od zdarzenia

Tabela 25. Wartości jednorazowego zmniejszenia użyteczności stanu zdrowia dla AEs uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	Zmniejszenie użyteczności	Źródło
Łagodna hipoglikemia	-0,0062	Foos 2018
Ciężkie zdarzenia żołądkowo-jelitowe	-0,001	NICE TA494

W modelu przewidziano także długotrwałe zmniejszenie użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wartości stałego zmniejszenia bazowej użyteczności stanu zdrowia dla stanów uwzględnionych w modelu

Stan zdrowia	Zmniejszenie użyteczności	Źródło
Cukrzyca typu 2	-0,029	Gough 2009
Obturacyjny bezdech senny	-0,013	Gough 2009
Po ostrym zespole wieńcowym	-0,037	Sullivan 2011
Po udarze mózgu	-0,035	Sullivan 2011

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leku wnioskowanego,
- koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym,
- koszty monitorowania otyłości (w tym koszty diety i aktywności fizycznej),
- koszty farmakoterapii nadciśnienia i cukrzycy,
- koszty zdarzeń ostrych związanych z powikłaniem otyłości,
- przewlekły koszt stanów zdrowia związanych z powikłaniem otyłości,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.8 „Koszty” AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ (populacja A i populacja B)

Parametr	Wegovy+BSC	BSC
Populacja A (pacjenci z)		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Koszt całkowity [PLN]		
- w tym: koszty leczenia otyłości [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

Parametr	Wegovy+BSC	BSC
ICUR [PLN/QALY]	**168 891**	
Populacja B (pacjenci z)		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Koszt całkowity [PLN]		
- w tym: koszty leczenia otyłości [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]	**197 854**	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Wegovy w połączeniu z BSC w miejsce samej BSC w przypadku obydwu populacji uwzględnionych w analizie podstawowej jest .

Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ dla porównania Wegovy+BSC vs BSC w przypadku populacji A wyniósł 168 891 PLN/QALY, a w przypadku populacji B – 197 854 PLN/QALY. Obydwie te wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są spójne z wynikami z perspektywy NFZ (w przypadku obydwu uwzględnionych populacji ICUR z perspektywy wspólnej jest niższy od ICUR z perspektywy NFZ o mniej niż 1%).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wyznaczył cenę progową tylko dla opakowania 2,4 mg, 1 wstrzykiwacz jako dla dawki docelowej leku wnioskowanego.

Z perspektywy NFZ przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto (CZN) leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu[7], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi w przypadku populacji A oraz w przypadku populacji B. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej CZN.

Przedstawione przez wnioskodawcę progowe CZN z perspektywy wspólnej są nieprawidłowe (patrz rozdział 5.3.1 „Ocena analizy ekonomicznej" niniejszej AWA). Wyznaczona przez analityków Agencji w modelu wnioskodawcy progowa CZN z perspektywy wspólnej dla opakowania 2,4 mg, 1 wstrzykiwacz wynosi w przypadku populacji A oraz w przypadku populacji B. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej CZN.

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

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki analiz wrażliwości z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej zamieszczone są w Uzupełnieniu analiz wnioskodawcy (ss. 409-419).

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

W przypadku każdej z uwzględnionych w analizie populacji wnioskodawca przeprowadził DSA dla 10 scenariuszy .

Zgodnie z wynikami DSA Wnioskodawcy z perspektywy NFZ zmiana ICUR .

[7] 244 821 PLN/QALY

Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis, PSA):

W ramach przeprowadzonej PSA wnioskodawca wykonał 1000 symulacji. Wyniki PSA wnioskodawcy dla populacji A oraz dla populacji B przedstawiono na rysunkach poniżej.

Rysunek 2. Wyniki PSA wnioskodawcy – populacja A, perspektywa NFZ [źródło: Uzupełnienie analiz wnioskodawcy]

Rysunek 3. Wyniki PSA wnioskodawcy – populacja B, perspektywa NFZ [źródło: Uzupełnienie analiz 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 z perspektywy NFZ .

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK/?	W Uzupełnieniu analiz wnioskodawcy nie przedstawiono zaktualizowanego celu analizy ani schematu PICO, uwzględniających wprowadzone zmiany w zakresie populacji docelowej analizy w związku z zapisami uPL.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	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?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Patrz komentarz w rozdziale 5.3.1 „Ocena analizy ekonomicznej" niniejszej AWA.
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	Przyjęto dyskontowanie zgodnie z Wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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

- Ograniczeniem przedstawionej analizy jest niepełne dopasowanie uwzględnionych populacji docelowych (będących źródłem charakterystyk wejściowych pacjentów do modelu) do populacji określonych przez kryteria kwalifikacji do uPL oraz przyjęcie skuteczności klinicznej na podstawie wyników dla całej populacji badania STEP-1.
- Przyjęty w analizie 40-letni horyzont czasowy w przypadku pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do części A uPL (tj. w wieku od 18 do 26 lat w momencie kwalifikacji) prawdopodobnie byłby zbyt krótki, aby być horyzontem dożywotnim.
- Ocenę efektów zdrowotnych w modelu oparto na zastępczych punktach końcowych i równaniach ryzyka, a część danych wejściowych pochodzi z nieopublikowanych źródeł i z analizy *post hoc*, co wpływa na niepewność przedstawionych wyników.
- Pewnym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest nieprzedłożenie w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych zaktualizowanej analizy, a jedynie dokumentu zawierającego odpowiedzi na uwagi Agencji (Uzupełnienie analiz wnioskodawcy).
- Jak wskazał wnioskodawca w treści analizy, BMI nie jest uwzględnione jako czynnik ryzyka w wykorzystanym w modelu równaniu UKPDS, co stanowi pewne ograniczenie dla jego zastosowania w modelu opartym m.in. na BMI jako jednym z uwzględnionych zastępczych punktów końcowych.
- W dostarczonym modelu ekonomicznym ceny progowe z perspektywy wspólnej są wyznaczane błędnie – szczegóły przedstawiono poniżej w sekcji „Walidacja modelu".

Walidacja modelu:

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i ocenę konwergencji. Walidacji zewnętrznej nie przeprowadzono – nie odnotowano w analizie przyczyny jej nieprzeprowadzenia. Wnioskodawca zadeklarował, iż walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów w modelu. W ramach oceny konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych, w wyniku którego odnaleziono 1 przegląd systematyczny oraz 5 dodatkowych publikacji. Poza 1 publikacją, w której semaglutyd okazał się terapią zdominowaną (mniej skuteczną i droższą), we wszystkich pozostałych publikacjach, dla których dostępna była taka informacja, był on terapią skuteczniejszą od diety i aktywności fizycznej (3 publikacje) oraz efektywną kosztowo (3 publikacje) względem przyjętego w danej publikacji kryterium efektywności kosztowej.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający z zastrzeżeniem braku odniesienia się do nieprzeprowadzenia walidacji zewnętrznej. Ponadto w toku prac analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w modelu w zakresie obliczania ceny progowej z perspektywy wspólnej – po podstawieniu wyliczonej przez model wartości jako ceny technologii wnioskowanej otrzymywany wynik ICUR nie jest równy progowi efektywności kosztowej.

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

NFZ i wspólna (NFZ+pacjenci)

Horyzont czasowy

4 lata

Struktura modelu

Wykorzystano model opisany w analizie ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W obecnym brzmieniu programu lekowego (PL) włączane będą dwie populacje pacjentów, tj.:

1) część A PL: pacjentów w wieku od 18 do 26 r. ż. (w momencie kwalifikacji); z udokumentowanym brakiem istotnej (≥5%) redukcji masy ciała w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego prowadzonego przez czas co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu; ze wskaźnikiem masy ciała (body mass index, BMI) ≥35 kg/m^2 oraz potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, lub obturacyjnym bezdechem sennym (OSA) - potwierdzonym wynikiem badania polisomnograficznego/poligraficznego lub stanem przedcukrzycowym;

2) część B PL: populacja obejmująca pacjentów wieku od 18 r. ż.; ze wskaźnikiem masy ciała (body mass index, BMI) ≥ 40 kg/m2; z co najmniej jednym z poniższych:

a) niewydolność narządowa i stany ostre […];
b) bariera techniczna (Diagnostyka i Zabiegi) […];
c) powikłania tkankowe i infekcyjne (Oporne na leczenie) […];
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).

W poniższej tabeli zamieszczono etapy szacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Tabela 29. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej wg wnioskodawcy

Parametr		I rok	II rok	III rok	IV rok	Źródło
Populacja A						
1.	Liczba osób w Polsce w wieku 18-26 lat	3 607 738	3 607 738	3 607 738	3 607 738	Prognoza GUS 2030 (podejście konserwatywne, pod uwagę wzięto dane dla ostatniego roku horyzontu BIA tj. 2030 rok)
	Mężczyźni	1 840 531	1 840 531	1 840 531	1 840 531	
	Kobiety	1 767 207	1 767 207	1 767 207	1 767 207	
2.	Brak istotnej (≥5%) redukcji masy ciała w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego prowadzonego przez	100%				Założenie konserwatywne

	czas co najmniej 6 mies. przed kwalifikacją do programu					
	Liczba pacjentów	3 607 738	3 607 738	3 607 738	3 607 738	Powyższe założenia
3.	BMI ≥ 35 kg/m^2					
	Mężczyźni	2,10%	2,10%	2,10%	2,10%	BIA Mounjaro 2025 za WOBASZ II (Stepaniak 2016) i danymi GUS, 2019 rok
	Kobiety	2,10%	2,10%	2,10%	2,10%	
	Liczba pacjentów	75 762	75 762	75 762	75 762	Powyższe założenia
4.	Czynniki ryzyka:					
4a	potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa LUB					
4b	obturacyjny bezdech senny (OSA) - potwierdzony wynikiem badania polisomnograficznego/poligraficznego LUB					
4c	stan przedcukrzycowy					
4d	Założenie o niezależności					
	Liczba pacjentów					
Populacja B						
1.	Liczba osób w Polsce w wieku ≥18 lat	30 807 036	30 807 036	30 807 036	30 807 036	Powyższe założenia
	Mężczyźni	14 616 062	14 616 062	14 616 062	14 616 062	
	Kobiety	16 190 974	16 190 974	16 190 974	16 190 974	
2.	BMI ≥ 40 kg/m^2					
	Mężczyźni	1,10%	1,10%	1,10%	1,10%	WOBASZ II (Stepaniak 2016) i dane GUS, 2019 rok
	Kobiety	1,70%	1,70%	1,70%	1,70%	
	Liczba pacjentów	436 023	436 023	436 023	436 023	Powyższe założenia
3.	Czynniki ryzyka:					
3a	niewydolność narządowa i stany ostre:					
	nawracające zaostrzenia niewydolności serca NYHA III/IV lub obrzęki płuc w wywiadzie					
	zespół hipowentylacji otyłych wymagający CPAP/BiPAP					
	ostry zespół wieńcowy, udar/TIA, choroba tętnic obwodowych					
3b	bariera techniczna i przeciwwskazania do operacji bariatrycznej					
3c	powikłania tkankowe i infekcyjne:					
	niegojące się owrzodzenia żylakowate kończyn dolnych (VLU)					
	nawracająca róża, zapalenie tkanki podskórnej lub szpiku					
	odleżyny i rany pooperacyjne uniemożliwiające pionizację					

3d	zdrowie psychiczne - udokumentowany ciężki epizod depresyjny pozostający w istotnym związku klinicznym z progresją otyłości i brakiem mobilności - potwierdzony w ocenie psychiatrycznej					
3e	Założenie o niezależności					
	Liczba pacjentów					
RAZEM						
1.	Populacja A i B spełniająca kryteria włączenia do PL					
2.	Korzystanie z opieki lekarskiej z powodu choroby otyłościowej w ramach świadczeń NFZ					
	Liczba pacjentów (populacja A i B)					
2a	Populacja A					
2b	Populacja B					

Udziały w rynku

Przy oszacowywaniu liczebności pacjentów w scenariuszu nowym wykorzystano parametry odnoszące się do potencjału ośrodków, które realizowałyby przedmiotowy program.

Trzeba podkreślić, że wnioskodawca oparł się o dane z realizacji programu pilotażowego KOS-BAR, który jest programem kompleksowej opieki specjalistycznej nad pacjentami z otyłością olbrzymią, którzy są leczeni chirurgicznie (bariatrycznie), więc nie odzwierciedla należycie populacji docelowej.

Uwzględnione koszty

- wnioskowanego leku (Wegovy),
- diagnostyki i monitorowania w PL,
- monitorowania otyłości,
- leczenia nadciśnienia i cukrzycy (farmakoterapia),
- powikłań otyłości,
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Odstąpiono od szacowania kosztów diety i aktywności fizycznej z uwagi na brak kosztów różnicujących w ramach każdego rodzaju ocenianych terapii.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min - max)	II rok (min - max)	III rok (min - max)	IV rok (min - max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (Populacja łączna z części A i B programu)*				

* Liczebność populacji w kolejnych latach dla poszczególnych części programu to w części A: pacjentów, a w części B: pacjentów.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji A z programu lekowego: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy); wartości zaokrąglone do pełnych zł.

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
		I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący									
Leki	SEM	0	0	0	0	0	0	0	0
	BSC	0	0	0	0	0	0	0	0
Diagnostyka i monitorowanie w PrLek	SEM	0	0	0	0	0	0	0	0
	BSC	0	0	0	0	0	0	0	0	
Scenariusz nowy									
Leki	Wegovy								
	BSC								
Diagnostyka i monitorowanie w PL	Wegovy								
	BSC								
Monitorowanie otyłości	Wegovy								
	BSC								
Farmakoterapia nadciśnienia	Wegovy								
	BSC								

Farmakoterapia DM2	Wegovy								
	BSC								
Powikłania otyłości: stany zdrowia	Wegovy								
	BSC								
Powikłania otyłości: zdarzenia	Wegovy								
	BSC								
RAZEM									
Koszty inkrementalne									
Leki	SEM								
	BSC								
Diagnostyka i monitorowanie w PrLek	SEM								
	BSC								
Monitorowanie otyłości	SEM								
	BSC								
Farmakoterapia nadciśnienia	SEM								
	BSC								
Farmakoterapia DM2	SEM								
	BSC								
Powikłania otyłości: stany zdrowia	SEM								
	BSC								
Powikłania otyłości: zdarzenia	SEM								
	BSC								
RAZEM		**12 365 306**	**20 840 480**	**28 644 722**	**36 144 148**	**12 357 063**	**20 813 888**	**28 616 112**	**36 117 099**

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem Wegovy w **populacji A** programu lekowego wyniesie ok. 12,37 mln zł w 1. roku, ok. 20,84 mln zł w 2. roku, 28,64 mln zł w 3. roku i 36,14 mln zł w 4. roku analizy.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji B z programu lekowego: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy); wartości zaokrąglone do pełnych zł.

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
		I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący									
Leki	SEM	0	0	0	0	0	0	0	0
	BSC	0	0	0	0	0	0	0	0
Diagnostyka i monitorowanie w PL	SEM	0	0	0	0	0	0	0	0
	BSC	0	0	0	0	0	0	0	0
Monitorowanie otyłości	SEM								
	BSC								
Farmakoterapia nadciśnienia	SEM								
	BSC								
Farmakoterapia DM2	SEM								
	BSC								

Powikłania otyłości: stany zdrowia	SEM								
	BSC								
Powikłania otyłości: zdarzenia	SEM								
	BSC								
RAZEM									
Scenariusz nowy									
Leki	SEM								
	BSC								
Diagnostyka i monitorowanie w PL	SEM								
	BSC								
Monitorowanie otyłości	SEM								
	BSC								
Farmakoterapia nadciśnienia	SEM								
	BSC								
Farmakoterapia DM2	SEM								
	BSC								
Powikłania otyłości: stany zdrowia	SEM								
	BSC								
Powikłania otyłości: zdarzenia	SEM								
	BSC								
RAZEM									
Koszty inkrementalne									
Leki	SEM								
	BSC								
Diagnostyka i monitorowanie w PL	SEM								
	BSC								
Monitorowanie otyłości	SEM								
	BSC								
Farmakoterapia nadciśnienia	SEM								
	BSC								
Farmakoterapia DM2	SEM								
	BSC								
Powikłania otyłości: stany zdrowia	SEM								
	BSC								
Powikłania otyłości: zdarzenia	SEM								
	BSC								
RAZEM		**96 039 727**	**161 784 240**	**222 525 280**	**280 673 542**	**95 939 179**	**161 539 746**	**222 295 879**	**280 475 610**

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem semaglutydu w **populacji B** programu lekowego wyniesie w kolejnych czterech latach analizy: 96,04 mln zł, 161,78 mln zł, 222,53 mln zł oraz 280,67 mln zł.

Sumaryczny wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego obejmujący **obie części programu** wyniesie w kolejnych czterech latach analizy: 108,40 mln zł, 182,62 mln zł, 251,17 mln zł oraz 316,82 mln zł.

Z perspektywy wspólnej dodatkowe wydatki są niższe niż z perspektywy płatnika publicznego, co wynika z uwzględnienia w tej perspektywie wydatków ponoszonych przez pacjentów, w tym kosztów leków nierefundowanych stosowanych w leczeniu chorób współistniejących związanych z otyłością.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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/?**	Założenia dotyczące liczebności populacji przedstawiono szczegółowo, jednak ich wiarygodność jest ograniczona. Wykorzystano m.in. dane pośrednie i ekstrapolacje z populacji o odmiennej charakterystyce wiekowej lub klinicznej, dane zagraniczne oraz wartości wyznaczone w BIA Mounjaro zamiast danych pierwotnych. Przykładowo ograniczenie populacji do osób korzystających z publicznej opieki z powodu otyłości oraz ekstrapolacja potencjału KOS-BAR wymagają silniejszego uzasadnienia i walidacji. Założenia te powinny zostać szerzej przetestowane w analizie wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	Horyzont obejmuje 4-letni okres pozwalający uchwycić skutki kwalifikowania kolejnych kohort pacjentów i maksymalnego czasu leczenia wskazanego w programie
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/?**	W analizie zadeklarowano wykorzystanie aktualnych źródeł danych. Nie przedstawiono jednak w ocenianym dokumencie pełnych danych wejściowych dotyczących ceny, podstawy limitu, odpłatności i wyceny wszystkich świadczeń, a szczegółowe obliczenia kosztów diagnostyki i monitorowania znajdują się w odrębnym pliku Excel.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Założenia dotyczące przyszłego wykorzystania programu i sprzedaży Wegovy nie zostały dostatecznie dobrze uzasadnione.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**?**	Struktura rynku jest zasadniczo spójna z wyborem komparatorów w analizach klinicznej i ekonomicznej. Wnioskodawca konsekwentnie przyjął BSC jako postępowanie w scenariuszu istniejącym oraz wykluczył dulaglutyd, insulinę glargine z liksysenatydem i tirzepatyd z uwagi na brak refundacji w analizowanym wskazaniu. Należy jednak pamiętać, że nieuwzględnienie tirzepatydu zwiększa niepewność prognozy przyszłego rynku, jeśli lek ten uzyska refundację w horyzoncie BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	**?**	Prognozę częściowo oparto na danych NFZ dotyczących korzystania ze świadczeń z powodu otyłości oraz na danych programu KOS-BAR, ale nie przedstawiono bezpośredniego porównania założonej sprzedaży Wegovy z danymi NFZ dotyczącymi sprzedaży lub liczby leczonych pacjentów dla farmakoterapii otyłości w porównywalnym wskazaniu. KOS-BAR dotyczy opieki bariatrycznej i nie stanowi bezpośredniego odpowiednika programu lekowego. Dostępne informacje nie pozwalają więc jednoznacznie potwierdzić spójności prognoz sprzedaży z danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**TAK**	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK/?**	Przeprowadzono jedynie analizę scenariuszy skrajnych dla populacji minimalnej i maksymalnej

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji, poziom odpłatności – bezpłatnie.

Wnioskodawca ubiega się o włączenie Wegovy do nowej grupy limitowej, co można uznać za zasadne, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji, ale należy mieć na uwadze równolegle toczący się proces refundacyjny dla leku Mounjaro, który mógłby być potencjalnie refundowany w tożsamym wskazaniu.

Istotnym ograniczeniem analizy BIA jest fakt, że wnioskodawca nie przedłożył w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych kompletu aktualnych analiz. Jak wskazał w piśmie z dnia 28.08.2026 r.: „ Taka forma uzupełnienia wymagań minimalnych istotnie utrudnia lub uniemożliwia identyfikację informacji dotyczących m.in. metodyki zaktualizowanej analizy BIA. Przykładowo dokument stanowiący uzupełnienie analiz nie zawiera opisu założeń scenariusza istniejącego i nowego.

Aktualnie w refundacji dostępny jest inny produkt leczniczy zawierający semaglutyd – Ozempic i jest refundowany we wskazaniu: Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 7,5%, z **otyłością** definiowaną jako BMI ≥30 kg/m2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.

Założenia dotyczące liczebności populacji przedstawiono szczegółowo, jednak ich wiarygodność jest ograniczona. Wykorzystano m.in. dane pośrednie i ekstrapolacje z populacji o odmiennej charakterystyce wiekowej lub klinicznej, dane zagraniczne oraz wartości wyznaczone w BIA Mounjaro zamiast danych pierwotnych. Również ograniczenie populacji do osób korzystających z publicznej opieki z powodu otyłości oraz ekstrapolacja potencjału KOS-BAR wymagają silniejszego uzasadnienia i walidacji. Założenia te powinny zostać szerzej przetestowane w analizie wrażliwości.

W analizie zadeklarowano wykorzystanie aktualnego Obwieszczenia MZ, zarządzeń Prezesa NFZ, statystyk NFZ i raportów refundacyjnych, a także uwzględniono . Nie przedstawiono jednak w ocenianym dokumencie pełnych danych wejściowych dotyczących ceny, podstawy limitu, odpłatności i wyceny wszystkich świadczeń, a szczegółowe obliczenia kosztów diagnostyki i monitorowania znajdują się w

odrębnym pliku Excel. Dodatkowo brak uwzględnienia dawki 7,2 mg uzasadniono jej niedostępnością i brakiem informacji o cenie oraz nieobjęciem wnioskiem.

Wnioskodawca przyjął BSC jako postępowanie w scenariuszu istniejącym oraz wykluczył dulaglutyd, insulinę glargine z liksysenatydem i tirzepatyd z uwagi na brak refundacji w analizowanym wskazaniu. Należy jednak pamiętać, że nieuwzględnienie tirzepatydu zwiększa niepewność prognozy przyszłego rynku, jeśli lek ten uzyska refundację w horyzoncie BIA.

Prognozę częściowo oparto na danych NFZ dotyczących korzystania ze świadczeń z powodu otyłości oraz na danych programu KOS-BAR, ale nie przedstawiono bezpośredniego porównania założonej sprzedaży Wegovy z danymi NFZ dotyczącymi sprzedaży lub liczby leczonych pacjentów dla farmakoterapii otyłości w porównywalnym wskazaniu. KOS-BAR dotyczy opieki bariatrycznej i nie stanowi bezpośredniego odpowiednika programu lekowego. Dostępne informacje nie pozwalają więc jednoznacznie potwierdzić spójności prognoz sprzedaży z danymi NFZ.

W dokumencie kilkukrotnie wskazano, że część parametrów, w szczególności wykorzystania potencjału w pierwszym roku, pochodzi z założeń wnioskodawcy. Nie przedstawiono jednak wartości sprzedaży zadeklarowanych we wniosku ani ich bezpośredniego zestawienia z prognozowaną liczbą pacjentów i kosztami w BIA. Na podstawie ocenianych materiałów nie można zatem jednoznacznie zweryfikować spójności przyszłej sprzedaży z danymi z wniosku.

Niepewność oceniono za pomocą scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawiono wyniki dla 4-letniego horyzontu, odrębnie dla populacji A i B oraz obu perspektyw. Zakres wartości liczebności populacji w wariancie minimalnym oparto na opinii eksperta z AWA Mounjaro. Ocena niepewności jest jednak niepełna, gdyż nie przetestowano odrębnie wielu kluczowych założeń epidemiologicznych i organizacyjnych, w tym współwystępowania kryteriów, , potencjału ośrodków i wskaźników jego wykorzystania. Ponadto sposób wyznaczenia scenariusza maksymalnego jest arbitralny. Wskazane byłoby przeprowadzenie przynajmniej jednokierunkowej analizy scenariuszowej dla tych parametrów.

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

Najistotniejszym ograniczeniem jest metodyka oszacowania populacji docelowej, którą oszacowano na podstawie wielu źródeł danych, 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.

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. 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 (rozpoznania 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 semaglutydem, ze względu na częściowe pokrywanie się wskazań terapeutycznych, co w konsekwencji zwiększy populację docelową dla semaglutydu.

- 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 2019). aktualnie dane z obu tych źródeł mają charakter historyczny;
- W oszacowaniach populacji docelowej 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;
- W części B programu figuruje zapis o konsultacji „z innym specjalistą stosownie do indywidualnych potrzeb pacjenta” – ten aspekt ten pominięto w analizie wnioskodawcy. Brak uwzględnienia ww. kosztów może skutkować niedoszacowaniem kosztów realizacji wnioskowanego programu lekowego.
- W analizie nie odniesiono się 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”;
- Scenariusz istniejący nie odzwierciedla rzeczywistej sytuacji na rynku leków stosowanych w leczeniu otyłości, ponieważ pacjenci mogą we własnym zakresie stosować lek Wegovy lub inne leki stosowane w przedmiotowym wskazaniu, takie jak: Mounjaro, Saxenda czy Mysimba.
- Wnioskodawca nie wyznaczył podstawy limitu w grupie limitowej;
- Zastosowanie mają również ograniczenia zidentyfikowane w ramach oceny analizy ekonomicznej

oraz ograniczenie wskazane przez wnioskodawcę:

[redacted]

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 zapisu programu lekowego

Uwagi Agencji:

1) Potrzeba ujednolicenia niespójnych interwałów czasowych (tygodnie vs miesiące) w kryteriach wykluczenia i monitorowaniu skuteczności terapii;
2) W programie leczenie semaglutydem może trwać maksymalnie 2 lata. W związku z ryzykiem ponownego przyrostu masy ciała po odstawieniu leku (efekt „jo-jo" wykazany m. in. w fazie przedłużonej badania STEP 1 i badaniu STEP 4 oraz opisany w wytycznych KLRWP i PTLO 2025: "Krótkotrwałe stosowanie farmakoterapii może wiązać się z krótkotrwałą utratą masy ciała, a następnie z wystąpieniem tzw. efektu jo-jo i negatywnym wpływem na zdrowie") 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 Wegovy po 16 tyg. pacjent może przyjmować dawkę podtrzymującą 2,4 mg, a nie jest to maksymalna dawka podtrzymująca (zalecane w ChPL dawki podtrzymujące to 2,4 mg lub 7,2 mg). Ponadto, w ChPL Wegovy sprecyzowano schemat eskalacji dawkowania: „Dawkę podtrzymującą semaglutydu wynoszącą 2,4 mg raz na tydzień osiąga się rozpoczynając od dawki początkowej 0,25 mg. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, dawkę początkową należy stopniowo zwiększać w czasie 16 tygodni do osiągnięcia dawki podtrzymującej 2,4 mg raz na tydzień (…). W razie potrzeby, u osób dorosłych z BMI wynoszącym ≥ 30 kg/m^2 na początku leczenia, dawkę można zwiększyć do 7,2 mg raz na tydzień po co najmniej 4 tygodniach stosowania dawki 2,4 mg. W przypadku braku poprawy klinicznej dotyczącej masy ciała podczas stosowania dawki 7,2 mg, dawkę należy zmniejszyć do 2,4 mg raz na tydzień". W związku z powyższym należałoby rozważyć zapis "od ustalenia dawki".
5) Wątpliwości budzi przyjęcie czasu trwania terapii w programie na poziomie 2 lat. Polskie wytyczne (PTLO 2026) wskazują, że: „Farmakoterapię należy stosować tak długo, jak długo jest potrzebna, skuteczna i dobrze tolerowana, ponieważ – co należy podkreślić – otyłość jest chorobą przewlekłą, bez tendencji do samoistnego ustępowania, za to z tendencjami do nawrotów, co oznacza potrzebę zapewnienia długoterminowej opieki i leczenia". Jednocześnie brytyjskie wytyczne (NICE 2026) zwracają uwagę, że semaglutyd jest rekomendowany do stosowania w ramach specjalistycznych programów leczenia otyłości, do których pacjenci mają zwykle dostęp przez okres do 2 lat.
6) Program lekowy zakłada schemat dawkowania leków w programie „podawanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)". Według aktualnej ChPL Wegovy: „W razie potrzeby, u osób dorosłych z BMI wynoszącym ≥ 30 kg/m^2 na początku leczenia, dawkę można zwiększyć do 7,2 mg raz na tydzień po co najmniej 4 tygodniach stosowania dawki 2,4 mg. W przypadku braku poprawy klinicznej dotyczącej masy ciała podczas stosowania dawki 7,2 mg, dawkę należy zmniejszyć do 2,4 mg raz na tydzień" (zmiana zapisów ChPL nastąpiła po dacie złożenia wniosku). W analizach wnioskodawcy przyjęto stosowanie maksymalnej dawki semaglutydu 2,4 mg. Należy uwzględnić, iż pomimo zwrócenia uwagi na ten fakt w piśmie Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych kierowanym do wnioskodawcy, w Uzupełnieniach analiz wnioskodawcy jedynie w analizie klinicznej przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawki 7,2 mg, natomiast nie uwzględniono takiego dawkowania w przypadku analiz ekonomicznej i wpływu na budżet. W odpowiedzi wnioskodawca stwierdza: „Pomimo zmiany w zapisach Charakterystyki Produktu Leczniczego preparat Wegovy [redacted].
7) Proponowane w programie lekowym narzędzie mające służyć kontroli przestrzegania stosowania ustalonego deficytu kalorycznego w diecie oraz wzmożonej aktywności fizycznej, tj. prowadzenie dzienniczka pacjenta, może być niewystarczające do monitorowania prawidłowego i konsekwentnego przestrzegania przez pacjenta wymogów programu.

Ponadto, w procesie przygotowania raportu AWA OTOW.4131.4.2026[8] oceniającego lek Mounjaro (tirzepatyd) w analogicznym programie lekowym otrzymano uwagi do zapisów programu od eksperta dr hab. n. med. Mariusza Wyleżoła – Prezesa Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. Uwagi te wydają się być zasadne również w przypadku uzgodnionego programu lekowego w aktualnie ocenianym wniosku dla leku Wegovy.

[8] Analiza weryfikacyjna Agencji Mounjaro KwikPen (tirzepatyd), OTOW.4131.4.2026, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2026 r., 054_OTOW.4131.4.2026_Mounjaro_AWA_BIP_REOPTR.pdf

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.09.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Wegovy i semaglutyd. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendację warunkowo pozytywną oraz 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na udowodnioną skuteczność semaglutydu w badaniach klinicznych. Podkreśla się również, że semaglutyd stanowi terapię drugiej linii i powinien być stosowany jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności oraz zwiększonej aktywności fizycznej. Ponadto w rekomendacji PBAC 2025 wskazano na konieczność obniżenia kosztu leczenia przypadającego na pacjenta w celu osiągnięcia akceptowalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER) wdrożenia mechanizmów ograniczających ryzyko finansowe związane z potencjalnym stosowaniem semaglutydu poza rekomendowaną populacją pacjentów.

W rekomendacji warunkowo pozytywnej (CDA-AMC 2025) zalecono refundację semaglutydu w ocenianym wskazaniu pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów, w tym stosowania terapii łącznie z dietą o obniżonej kaloryczności i zwiększoną aktywnością fizyczną oraz obniżenia ceny produktu. Kontynuacja refundacji wymagała uzyskania co najmniej 5% redukcji BMI lub całkowitej masy ciała po roku leczenia.

W rekomendacjach negatywnych (G-BA 2024) zwraca się głównie uwagę na kwalifikację semaglutydu jako leku stosowanego w regulacji masy ciała (Załącznik II (leki związane ze stylem życia)), podlegającego ustawowemu wyłączeniu z refundacji, oraz na brak podstaw prawnych do wprowadzenia wyjątków od tego wyłączenia. Podkreślono, że dodatnie wyniki badań klinicznych nie wpływają na klasyfikację produktu, która opiera się na jego wskazaniu do regulacji masy ciała.

Dodatkowo w dokumentach HAS 2025 oraz PBAC 2025 ograniczono populację docelową do pacjentów z początkowym BMI wynoszącym ≥ 35 kg/m^2.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Wegovy (semaglutyd)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2026 **Wielka Brytania** Link	W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z chorobą sercowo-naczyniową oraz nadwagą lub otyłością.	**Rekomendacja pozytywna:** Semaglutyd (w dawce podtrzymującej do 2,4 mg raz w tygodniu) może być stosowany, zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego, w połączeniu z dietą o obniżonej kaloryczności oraz zwiększoną aktywnością fizyczną, jako opcja mająca na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończonego zgonem) u osób dorosłych spełniających oba poniższe kryteria: • rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa, definiowana jako występowanie co najmniej jednego z poniższych: ○ przebyty zawał mięśnia sercowego, ○ przebyty udar niedokrwienny lub krwotoczny, ○ objawowa choroba tętnic obwodowych (tj. występowanie chromania przestankowego ze wskaźnikiem kostka–ramię <0,85 w spoczynku lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych albo amputacja z powodu choroby miażdżycowej) oraz • wskaźnik masy ciała (BMI) wynoszący co najmniej 27 kg/m^2. Uzasadnienie • Standardowe postępowanie u osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową i BMI wynoszącym co najmniej 27 kg/m^2 obejmuje modyfikację stylu życia oraz stosowanie leków mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego. • Dowody z badań klinicznych wskazują, że stosowanie semaglutydu w połączeniu ze standardowym postępowaniem zmniejsza ryzyko

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w porównaniu ze stosowaniem placebo w połączeniu ze standardowym postępowaniem w tej populacji. • Oszacowania dotyczące efektywności kosztowej semaglutydu mieszczą się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z tym semaglutyd może być stosowany.
HAS 2025 **Francja** Link	Wyłącznie jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności oraz zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała, obejmującej redukcję masy ciała i utrzymanie masy ciała, u osób dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 35 kg/m^2 w przypadku niepowodzenia prawidłowo prowadzonego postępowania żywieniowego (< 5% redukcji masy ciała po sześciu miesiącach).	**Rekomendacja pozytywna** Uzasadnienie • Otyłość jest chorobą przewlekłą, wiążącą się z potencjalnie poważnymi powikłaniami, w szczególności ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią oraz cukrzycą typu 2. • Jest to produkt leczniczy o działaniu leczniczym i objawowym. • Stosunek skuteczności do ryzyka działań niepożądanych jest wysoki. • Jest to leczenie drugiej linii, stosowane jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności oraz zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała, obejmującej redukcję masy ciała i utrzymanie masy ciała, wyłącznie u osób dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 35 kg/m^2 w przypadku niepowodzenia prawidłowo prowadzonego postępowania żywieniowego (< 5% redukcji masy ciała po sześciu miesiącach). • Wegovy (semaglutyd) nie ma miejsca w ścieżce terapeutycznej w innych sytuacjach. Zalecany poziom refundacji dla włączenia do wykazu leków refundowanych stosowanych w lecznictwie otwartym: 65%. Komisja uznała, że produkt Wegovy (semaglutyd) zapewnia niewielką dodatkową korzyść kliniczną w ścieżce terapeutycznej dorosłych pacjentów z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 35 kg/m^2 w przypadku niepowodzenia prawidłowo prowadzonego postępowania żywieniowego (< 5% redukcji masy ciała po 6 miesiącach) oraz stosowanego jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i aktywności fizycznej.
CDA-AMC/CADTH 2025 **Kanada** Link	Stosowanie jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności oraz zwiększonej aktywności fizycznej w przewlekłym zarządzaniu masą ciała u dorosłych pacjentów z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym: • 30 kg/m^2 lub więcej (otyłość), lub • 27 kg/m^2 lub więcej (nadwaga) w przypadku obecności co najmniej jednej współistniejącej choroby związanej z masą ciała, takiej jak nadciśnienie, cukrzyca typu 2, dyslipidemia lub obturacyjny bezdech senny.	**Rekomendacja pozytywna warunkowa** CDA-AMC **rekomenduje** refundację leku Wegovy ze środków publicznych przeznaczonych na finansowanie leków, stosowanego w przewlekłym leczeniu otyłości, **pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów**. Lek Wegovy powinien być refundowany wyłącznie w leczeniu osób dorosłych z wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym co najmniej 27 kg/m^2 oraz współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, w tym schorzeniami charakteryzującymi się zwężeniem tętnic prowadzącym do zmniejszenia przepływu krwi do serca, mózgu lub kończyn górnych bądź dolnych. Warunki refundacji Lek Wegovy powinien być refundowany wyłącznie wtedy, gdy pacjent jednocześnie stosuje dietę o obniżonej kaloryczności oraz zwiększył poziom aktywności fizycznej w ramach przewlekłego leczenia otyłości, a cena leku Wegovy zostanie obniżona. W celu kontynuacji refundacji po pierwszym roku leczenia należy udokumentować co najmniej 5% redukcję BMI lub całkowitej masy ciała. Następnie pacjenci powinni być poddawani ponownej ocenie co roku. Uzasadnienie • Dowody pochodzące z badania klinicznego wykazały, że Wegovy zmniejszał częstość występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z BMI wynoszącym co najmniej 27 kg/m^2 oraz współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, w porównaniu z placebo. • Wegovy zaspokaja część niezaspokojonych potrzeb wskazywanych przez pacjentów, w tym zapewnia utrzymującą się utratę masy ciała przez okres do 104 tygodni oraz klinicznie istotną poprawę w zakresie chorób współistniejących związanych z masą ciała, w szczególności chorób sercowo-naczyniowych. • Na podstawie oceny dowodów ekonomicznych dotyczących ochrony zdrowia przeprowadzonej przez CDA-AMC stwierdzono, że Wegovy nie stanowi efektywnego kosztowo rozwiązania dla systemu opieki zdrowotnej przy publicznie dostępnej cenie katalogowej. W związku z tym konieczne jest obniżenie ceny.
SMC 2026 **Szkocja** Link	Jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń	**Rekomendacja pozytywna** Uzasadnienie W badaniu III fazy, w którym obie grupy otrzymywały standardowe leczenie, semaglutyd istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia poważnych niepożądanych

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	sercowo-naczyniowych (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończonego zgonem) u osób dorosłych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową oraz otyłością lub nadwagą (BMI ≥27 kg/m^2).	zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo u pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową.
PBAC 2025 Australia Link	Stosowanie semaglutydu u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową i otyłością, którzy przebyli już zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub objawową chorobę tętnic obwodowych.	**Rekomendacja pozytywna** Uzasadnienie • U części pacjentów semaglutyd zapewnia istotną poprawę skuteczności w porównaniu ze standardowym postępowaniem. Jednocześnie Komitet uznał za zasadne ograniczenie populacji pacjentów z ustaloną chorobą sercowo-naczyniową do osób z BMI ≥ 35 kg/m^2, a w przypadku osób pochodzenia azjatyckiego oraz Aborygenów i mieszkańców wysp w Cieśninie Torresa do osób z BMI ≥32,5 kg/m^2, ponieważ populacja ta została uznana za grupę o wysokim priorytecie. • PBAC zgodził się ze stanowiskiem ESC (*Economic Sub-Committee*), że konieczne są zmiany w modelu ekonomicznym, w tym modyfikacja założeń dotyczących wpływu BMI na efekty leczenia po przerwaniu terapii. Komitet wskazał, że uzyskany w wyniku tych zmian inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) był nieakceptowalnie wysoki. • PBAC wskazał, że konieczne jest obniżenie kosztu leczenia przypadającego na pacjenta w celu osiągnięcia akceptowalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER). • Komitet uznał również, że ryzyko stosowania semaglutydu poza proponowaną populacją docelową, w szczególności u pacjentów z ustaloną chorobą sercowo-naczyniową i BMI < 35 kg/m^2, jest bardzo wysokie. W związku z tym PBAC zalecił wdrożenie mechanizmu podziału ryzyka w celu odpowiedniego ograniczenia ryzyka finansowego dla systemu publicznego.
G-BA 2024 Niemcy Link Link	Wegovy stosuje się jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności oraz zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała, obejmującej redukcję masy ciała i utrzymanie masy ciała, u dorosłych pacjentów z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI): • ≥ 30 kg/m^2 (otyłość) lub • ≥ 27 kg/m^2 do < 30 kg/m^2 (nadwaga), u których występuje co najmniej jedna choroba współistniejąca związana z masą ciała, taka jak zaburzenia kontroli glikemii (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny lub choroba sercowo-naczyniowa.	**Brak refundacji** Uchwała Wspólnej Komisji Federalnej (G-BA) dotycząca zmiany Dyrektywy w sprawie Produktów Leków: Załącznik II (leki związane ze stylem życia) – dodanie semaglutydu. G-BA przyjął uchwałę, zgodnie z którą lek Wegovy (semaglutyd), stosowany w celu redukcji masy ciała, formalnie wpisano do Załącznika II (leki związane ze stylem życia), czyli wykazie produktów leczniczych, które nie są refundowane przez ustawowe ubezpieczenie zdrowotne. Uzasadnienie: • Wegovy jest wskazany do regulacji masy ciała, obejmującej redukcję i utrzymanie masy ciała, co odpowiada kategorii leków służących regulacji masy ciała. • G-BA uznał, że otyłość jako choroba oraz obecność powikłań współistniejących nie znoszą ustawowego wyłączenia refundacyjnego przewidzianego dla leków stosowanych w regulacji masy ciała. • Kryteria kwalifikujące produkt Wegovy do tzw. leków związanych ze stylem życia są spełnione. • Dodatnie wyniki badań klinicznych, w tym dotyczące sercowo-naczyniowych punktów końcowych, nie wpływają na klasyfikację produktu, ponieważ decydujące znaczenie ma jego zarejestrowane wskazanie do regulacji masy ciała. • G-BA uznał, że nie istnieją podstawy prawne do wprowadzenia wyjątku od ustawowego wyłączenia refundacyjnego dla semaglutydu stosowanego w celu redukcji masy ciała. • G-BA uznał, że pomimo iż otyłość i nadwaga stanowią jednostki chorobowe mogące prowadzić do istotnych konsekwencji zdrowotnych, Wegovy nadal spełnia kryteria produktu leczniczego podlegającego ustawowemu wyłączeniu z refundacji jako lek stosowany w celu regulacji masy ciała • G-BA wskazał również, że analogiczny lek z grupy agonistów GLP-1, liraglutyd (Saxenda), został wcześniej zakwalifikowany do leków wyłączonych z refundacji na podstawie tych samych przepisów. G-BA odrzucił wnioski o stworzenie wyjątków (np. dla pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m^2), argumentując, że ogólne ustawowe wykluczenie nie daje pola do takiego ustępstwa.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

Źródło: APD wnioskodawcy rozdz. 3.2.5 oraz dokumenty źródłowe.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku 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					
Belgia					
Bułgaria					
Chorwacja					
Cypr					
Czechy					
Dania					
Estonia					
Finlandia					
Francja					
Grecja					
Hiszpania					
Holandia					
Irlandia					
Islandia					
Liechtenstein					
Litwa					
Luksemburg					

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Łotwa					
Malta					
Niemcy					
Norwegia					
Portugalia					
Rumunia					
Słowacja					
Słowenia					
Szwajcaria					
Szwecja					
Węgry					
Włochy					

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Wegovy jest finansowany UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych

. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. **Źródła**

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza problemu decyzyjnego	Semaglutyd (Wegovy®) w leczeniu otyłości u dorosłych z BMI ≥35 kg/m2, dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym oraz nastolatków ≥12 r.ż. z BMI ≥95 percentyla. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025.
Analiza kliniczna	Semaglutyd (Wegovy®) w leczeniu otyłości u dorosłych z BMI ≥35 kg/m2, dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym oraz nastolatków ≥12 r.ż. z BMI ≥95 percentyla. Analiza kliniczna. Warszawa 2025.
Analiza ekonomiczna	Semaglutyd (Wegovy®) w leczeniu otyłości u dorosłych z BMI ≥35 kg/m2, dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym oraz nastolatków ≥12 r.ż. z BMI ≥95 percentyla. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2025.
Analiza wpływu na budżet	Semaglutyd (Wegovy®) w leczeniu otyłości u dorosłych z BMI ≥35 kg/m2, dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym oraz nastolatków ≥12 r.ż. z BMI ≥95 percentyla. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2025.
Uzupełnienie analiz wnioskodawcy	Semaglutyd (Wegovy®) w leczeniu otyłości u dorosłych z BMI ≥35 kg/m2, dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym oraz nastolatków ≥12 r.ż. z BMI ≥95 percentyla Odpowiedź na pismo nr OTOW.4131.10.2026. warszawa 2026
Badania pierwotne i wtórne	
Barazzoni 2026	Barazzoni R, Monami M, Buscemi S, et al. Efficacy and safety of European Medicines Agency (EMA)-approved pharmacological, endoscopic, and surgical treatments in different classes of obesity: A network meta-analysis of randomised controlled trials for the development of the SIO (Società Italiana Obesità) Italian guidelines for the diagnosis and treatment of overweight and obesity. Diabetes Obes Metab. 2026 Jan;28(1):358-378. doi: 10.1111/dom.70204.
De Luca 2026	De Luca M, Cohen RV, Belluzzi A, et al. Efficacy and Safety of Pharmacological, Endoscopic, and Surgical Treatments for Obesity: A GRADE-Based Network Meta-Analysis. Obesity (Silver Spring). 2026 Feb;34(2):279-293. doi: 10.1002/oby.70083. Epub 2026 Jan 15. PMID: 41539943; PMCID: PMC12850565
Disse 2025	Disse E, Aron-Wisnewsky J, Jacobi D, Clément K, Laville M, Gauthier C, et al. Semaglutide 2.4 mg in French people living with Class 3 obesity and comorbidities: Baseline characteristics and real-world safety data. Diabetes and Metabolism. 2025;51(3).
Garvey 2022, STEP 5	Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nature Medicine. 2022;28(10):2083-91. https://doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4
Kosiborod 2024, STEP HFpEF	Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. New England Journal of Medicine. 2023;389(12):1069-84. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963
Liu 2025	Liu L, Li Z, Ye W, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2024;79:103020. doi:10.1016/j.eclinm.2024.103020.
McGowan 2024, STEP 10	McGowan, B M, Bruun, J M, Capehorn, M, et al. 'Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2·4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial', The Lancet Diabetes and Endocrinology, 12(9): 631-642. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00182-7
Nong 2026	Nong K, Shi Q, Xie X, et al. Comparative effects of drugs for adults with overweight or obesity: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2026 Jul 8;394:e372161. doi: 10.1136/bmj-2026-372161. PMID: 42419792.
Ruseva 2025	Ruseva A, Michalak W, Fabricatore A, Hartaigh BÓ, Zhao Z, Umashanker D. Semaglutide 2.4 mg Clinical Outcomes in Patients with Obesity or Overweight: A Real-World Retrospective Comparative Cohort Study. Advances in Therapy. 2025.
Ruseva 2026	Ruseva A, Michalak W, Bassan M, et al. Semaglutide 2.4 mg Cardiometabolic Long-Term Effects in Patients With Obesity or Overweight in a Real-World Setting: A Retrospective Cohort Study in the United States (SMILE). Diabetes Obes Metab. 2026 Jul;28(7):6121-6130. doi: 10.1111/dom.70746.
Shi 2024	Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2024 Apr 6;403(10434):e21-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00351-9. PMID: 38582569.
Smolderen 2025	Smolderen KG, Mena-Hurtado C, Zhao Z, Michalak W, Faurby M, Smolarz BG, et al. Lower risk of cardiovascular events in patients initiated on semaglutide 2.4 mg in the real-world: Results from the SCORE study (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity in the Real World). Diabetes, Obesity and Metabolism. 2025.
Talay 2026	Talay, L.; Petrel, G.; Ahuja, N.; Tiroshi, A. Patient Outcomes Under Varying Engagement Patterns on Real-World Lifestyle-Supported Pharmacological Weight-Loss Therapy. Obesities 2026, 6, 2. https://doi.org/10.3390/obesities6010002
Toliver 2025	Toliver JC, Divino V, Ng CD, Wang J. Real-World Weight Loss Among Patients Initiating Semaglutide 2.4 mg and Enrolled in WeGoTogether, a Digital Self-Support Application. Adv Ther. 2025.
Vienghirun 2026	Vienghirun J, Sawangjit R, Suttiruksa S, et al. GLP-1 Receptor/Dual Agonists for Weight Loss: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of RCTs. Diabetes Obes Metab. 2026 Jun;28(6):5043-5057. doi: 10.1111/dom.70698. Epub 2026 Mar 23. PMID: 41872986.

Wadden 2021, STEP 3	Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity. The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325;(14):1403-1413. doi:10.1001/jama.2021.1831
Wharton 2025, STEP UP	Wharton S, Freitas P, Hjelmesæth J, Kabisch M, Kandler K, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide 7·2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025. DOI: 10.1016/S2213-8587(25)00226-8
Wilding 2021, STEP 1	Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med 2021;384:989-1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ADA	American Diabetes Association Professional Practice Committee for Obesity; Pharmacologic Treatment of Obesity in Adults: Standards of Care in Overweight and Obesity. Diabetes, Obesity, and CardioMetabolic CARE 11 February 2026; 1 (1): 5–36. https://doi.org/10.2337/doci25-0008
AWA Mounjaro KwikPen, OTOW.4131.4.2026	Analiza weryfikacyjna Agencji Mounjaro KwikPen (tirzepatyd), OTOW.4131.4.2026, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2026 r., 054_OTOW.4131.4.2026_Mounjaro_AWA_BIP_REOPTR.pdf
CDA-AMC/CADTH 2025	Canada's Drug Agency / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2025, Kanada, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0841-Wegovy_FINAL_Rec.pdf [dostęp: 15.09.2026].
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. Nat Med 32, 1962–1966. https://doi.org/10.1038/s41591-026-04397-4
ESC 2025	Konstantinos C Koskinas et al., the ESC Scientific Document Group, Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement, European Journal of Preventive Cardiology 2025;32(3):184–220, https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae279
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss, 2026, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6513/2024-03-21_AM-RL-II_Semaglutid_BAnz.pdf https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10316/2024-03-21_AM-RL-II_Semaglutid_TrG.pdf [dostęp: 15.09.2026].
HAS 2025	Haute Autorite de Sante 2025, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-05/wegovy_231024_summary_ct20916.pdf [dostęp: 15.09.2026].
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	National Institute for Health and Care Excellence guideline. Overweight and obesity management https://www.nice.org.uk/guidance/ng246
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence, 2026, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/ta1152/resources/semaglutide-for-reducing-the-risk-of-major-adverse-cardiovascular-events-in-people-with-cardiovascular-disease-and-overweight-or-obesity-pdf-2973530689049797 [dostęp: 15.09.2026].
PBAC 2025	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2025, Australia, https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2025/11/semaglutide-psd-november-2025.pdf?variant=3 [dostę[:15.09.2026].
PTLO 2026	Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2026 (dokument od wnioskodawcy).
SMC 2026	Scottish Medicines Consortium, 2026, Szkocja, https://scottishmedicines.org.uk/media/10357/semaglutide-wegovy-final-may-2026-for-website.pdf [dostęp: 15.09.2026].
Pozostałe publikacje	
ChPL Wegovy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Wegovy (data ostatniej aktualizacji: 26.08.2026) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 11.09.2026].
EMA Wegovy	European Medicines Agency Wegovy https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy [dostęp: 11.09.2026].
EPAR Wegovy	European Public Assessment Report Wegovy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wegovy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.09.2026].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r [dostęp:16.09.2026].
Olszanecka-Glinianowicz 2026	Olszanecka-Glinianowicz M, Ostrowska L, Płaczkiewicz-Jankowska E. Otyłość. W: Interna. Mały Podręcznik. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2026. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.5

Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253); https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696.