ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Analýza nákladovosti léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu antidiabetickou léčbou SGLT2i a GLP1a

Analysis of treatment costs in patients with diabetes mellitus type 2 treated by SGLT2i and GLP1a treatment

Diplomová práce

Studijní program: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Vojtěch Kamenský

Bc. Eliška Turková

Kladno 2021

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení:	**Turková**	Jméno:	**Eliška**	Osobní číslo:	**503743**
Fakulta:	**Fakulta biomedicínského inženýrství**				
Garantující katedra:	**Katedra biomedicínské techniky**				
Studijní program:	**Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**				

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Analýza nákladovosti léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu antidiabetickou léčbou SGLT2i a GLP1a

Název diplomové práce anglicky:

Cost analysis of patients with type 2 sdiabetes mellitus by antidiabetic treatment SGLT2i and GLP1a

Pokyny pro vypracování:

Cílem práce je zhodnocení nákladové efektivity léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu antidiabetickou léčbou SGLT2i a GLP1a. Analyzujte současný stav aktuálních doporučení pro léčbu pacientů s DM 2.typu v České republice a ve světě a studií hodnotících efektivitu léčby pomocí SGLT2i a GLP1a. V rámci praktické části práce v diabetologické ambulanci sesbírejte nákladová a další data potřebná pro ekonomické zhodnocení. Reálná retrospektivní data statisticky sesbírejte a skombinujte s daty publikovanými v odborné literatuře pro potřeby výpočtu nákladové efektivity. Nákladovou efektivitu počítejte z perspektivy zdravotní pojišťovny. Výstupem práce je zjistit, která léčba z dvou sledovaných přístupů je nákladově efektivnější v prostředí úhrad v ČR.

Seznam doporučené literatury:

[1] Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes, The New England Journal of medicine, 2017
[2] A, Hung, Jois B, Lugo A a Slejko JF., Cost-effectiveness of diabetes treatment sequences to inform step therapy policies, American journal of managed care, ročník 26, číslo 3, 2020

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Vojtěch Kamenský

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **14.02.2022**
Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2023**

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
děkan

Datum zadání diplomové práce: **14.02.2022**
Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2023**

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
děkan

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Analýza nákladovosti léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu antidiabetickou léčbou SGLT2i a GLP1a“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k této práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 12.5.2022 Bc. Eliška Turková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé diplomové práce, panu Ing. Vojtěchovi Kamenskému za čas věnovaný konzultacím, ochotu a cenné rady a připomínky k práci. Vyjádřit poděkování chci také lékařům a sestrám z ambulantních zdravotnických zařízení, která byla ochotna poskytnout data k této práci.

ABSTRAKT

Název práce: Analýza nákladovosti léčby pacientů s diabetem mellitem 2. typu antidiabetickou léčbou SGLT2i a GLP1a

Diplomová práce analyzuje náklady na léčbu diabetu mellitu léky ze skupiny SGLT2 inhibitorů a GLP1 agonistů. byla vyhodnocena anonymizovaná data celkem 100 pcientů, 50 léčených SGLT2 inhibitory a 50 GLP1 agonisty. Data byla získána ze 4 diabetologických ordinací v Praze. Jako nákladově efektivnější se jeví léčba SGLT2 inhibitory. Nákladová efektivita byla vyhodnocována z perspektivy plátce zdravotní péče, tedy z pohledu zdravotní pojišťovny. Ve výsledcích je spočítán ukazatel ICER a analýza nákladové efektivity. Pro ověření robustnosti výsledků je zpracována analýza citlivosti.

Klíčová slova

diabetes mellitus 2. typu, SGLT2 inhibitory, GLP1 agonista, analýza nákladové efektivity

ABSTRACT

The title of the Thesis: Cost-effectivness analysis of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus by antidiabetic treatment SGLT2i and GLP1a

The thesis analyses the cost of treatment of diabetes mellitus with drugs from the group of SGLT2 inhibitors and GLP1 aginists. Anonymized data of a total of 100 patients, 50 treated with SGLT2 inhibitors and 50 with GLP1 agonists, were evaluated. Data were obtained from 4 diabetes clinics in Prague. Treatment with SGLT2 inhibitors appears to be more cost-effective. Cost-effectiveness was evaluated from the perspective of the health care payer, i.e. from the perspective of the health insurance company. The ICER and the cost-effectiveness analysis are calculated in the results. A sensitivity analysis is performed to check the robustness of the results.

Key words

type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors, GLP1 agonist, cost-effectiveness analysis

Obsah

Seznam symbolů a zkratek **9**

1 Úvod **10**

2 Přehled současného stavu **11**

2.1 Epidemiologie diabetu mellitu 2. typu v ČR a zahraničí 11

2.2 Standardy léčby pacientů s diabetem u nás a ve světě 12

2.2.1 Úhradová a indikační omezení českých pojišťoven 14

2.3 Charakteristika SGLT2i a GLP1a 16

2.3.1 SGLT2 inhibitory 16

2.3.2 GLP1 agonista 16

2.4 Analýza nákladů na léčbu DM 2 typu moderními antidiabetiky 18

2.4.1 Zahraniční nákladové studie 18

2.4.2 Náklady v České republice 23

2.5 Shrnutí problematiky současného stavu 24

3 Cíle práce **26**

4 Metody **27**

4.1 Shromáždění dat 27

4.1.1 Shromáždění klinických dat 27

4.1.2 Shromáždění nákladových dat 28

4.1.3 Statistické zpracování dat 31

4.2 Analýza nákladové efektivity 31

4.3 Analýza citlivosti 34

4.3.1 Jednocestná analýza citlivosti 35

4.3.2 Probabilistická analýza citlivosti 35

5 Výsledky **36**

5.1 Analýza získaných dat 36

5.2 Porovnání charakteristik pacientů léčených SGLT2 a GLP1 36

5.3 Porovnání klinických výstupů pacientů léčených SGLT2 a GLP1 38

5.3.1 Porovnání změny hladiny glykovaného hemoglobinu 38

5.3.2 Porovnání změny hodnot BMI 40

5.3.3 Srovnání změny indikované léčby 40

5.4 Analýza nákladů ... 41
5.5 Výsledky analýzy nákladové efektivity ... 44
5.5.1 Analýza nákladové efektivity pro HbA1c ... 44
5.5.2 Analýza nákladové efektivity pro BMI ... 45
5.5.3 Výpočet inkrementálních nákladů ICER pro HbA1c ... 45
5.5.4 Výpočet inkrementálních nákladů ICER pro BMI ... 46
5.6 Analýza citlivosti ... 47
5.6.1 Jednocestná deterministická analýza citlivosti ... 47
5.6.2 Probabilistická analýza citlivosti ... 49
6 Diskuse ... 54
7 Závěr ... 58
Seznam použité literatury ... 59

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
HbA1c	mmol/mol	Glykovaný hemoglobin

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
ADA	Americká diabetologická asociace *(American DiabetesAssociaion)*
ČDS	Česká diabetologická společnost
CEA	Analýza nákladové efektivity *(Cost effecctivness analysis)*
DM	Diabetes mellitus
EASD	Evropská asociace pro studium diabetu *(European Association for Study Diabetes)*
EUROSTAT	Evropský statistický úřad
ICER	Poměr inkrementálních nákladů a přínosů *(Incremental cost-effectivness ratio)*
IDF	Mezinárodní diabetologická federace (*International Diabetes Federation)*
KV	Kardiovaskulární
NDR	Národní diabetologický registr
NRHZS	Národní registr hrazených zdravotních služeb
OECD	Organizace pro ekonomickou spolupráci a rozvoj *(Organisation forEconomicCo-operation and Development)*
PAD	Perorální antidiabetika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
WHO	Světová zdravotnická organizace *(World Health Organisation)*

1 Úvod

Diabetes mellitus neboli úplavice cukrová je chronické progresivní onemocnění, které není možné zcela vyléčit a vyznačuje se zvýšenou hladinou glukózy v krvi v důsledku žádné nebo jen částečné sekrece inzulinu – hormonu potřebného k utilizaci glukózy v buňkách. Příčiny nemoci se liší podle typu.

Diabetes 1. typu je autoimunitní onemocnění, kdy imunita zničí beta buňky slinivky břišní, které produkují inzulin. Pacient tedy naprosto přichází o sekreci inzulinu a musí jej dodávat po celý život injekčně. Tímto typem diabetu trpí asi jen 5-10 % pacientů s diabetem.

Diabetes 2. typu vzniká obvykle s věkem, nebo u obézních pacientů. Vysoká glykémie je zde zapříčiněna zejména resistencí tkání na insulin. Pacient je tedy schopný produkovat vlastní insulin, jeho tělo jej ale neumí správně využít, a proto dochází ke zvyšování hladiny glukózy v krvi. Tímto typem diabetu trpí více než 90 % všech diabetiků a počty pacientů celosvětově stoupají alarmující rychlostí. Léčba je odlišná, než u pacientů s diabetem 1. typu. Léčba diabetu 2. typu je zpočátku řešena režimovými opatřeními, tedy dietou a dostatkem pohybu. Mnoho pacientů opatření nedodržuje, a proto je potřeba přejít k farmakologické léčbě, zpočátku perorálními antidiabetiky. První volbou je tableta metforminu, ke které jsou postupně přidávány další, modernější perorální antidiabetika, jak onemocnění progreduje. Za posledních 15 let přišlo na trh hned několik moderních antidiabetik, která jsou bezpečná pro pacienta a dobře fungují. Novější léky jsou ale také dražší, s jejich používáním tak dochází ke zvyšování nákladů na léčbu diabetu. Mimo přímé náklady na léčbu musíme uvážit také náklady na komplikace spojené s diabetem (1).

Cílem této práce je zanalyzovat náklady na léčbu diabetu mellitu novými moderními léky u nás a ve světě z veřejně dostupných dat a zdrojů informací.

2 Přehled současného stavu

Cílem této kapitoly je shrnout aktuální informace a poznatky o problematice léčby pacienta s diabetem mellitem 2. typu. Jednotlivé kapitoly se zabývají současnou epidemiologií diabetu v České republice a v zahraničí, je zde krátce popsána problematika sběru dat o nemocných pacientech. Dále jsou probírány léčebné postupy při diagnóze DM2, jsou shrnuta doporučení pro léčbu diabetu a podmínky pro úhradu moderních antidiabetik pojišťovnami. V závěru této kapitoly je shrnutí aktuálních studií zabývajících se náklady na léčbu DM2 pomocí moderních léčiv jako jsou glifloziny a inkretinová léčba.

2.1 Epidemiologie diabetu mellitu 2. typu v ČR a zahraničí

V České republice až do roku 2016 nebyl k dispozici jednotný registr pacientů s diabetem mellitem. Národní diabetologický registr (dále NDR) byl spuštěn v roce 2016 novelizací zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), a to zákonem č. 147/2016 Sb. s účinností od 1.7.2016. Tento registr využívá data Národního registru hrazených zdravotních služeb (dále NRHZS). Registr má poskytovat podrobné informace o epidemiologii diabetu a sledovat kvalitu a výsledky léčby pacientů, dále pak reportovat údaje směrem k mezinárodním organizacím jako WHO, EUROSTAT a OECD. Údaje z registru ale zatím nejsou veřejně dostupné. Hlavním zdrojem informací o počtech pacientů a prevalenci diabetu v ČR prozatím je Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (dále ÚZIS). Data o počtech pacientů jsou získávána přímo od lékařů z ambulancí i nemocnic prostřednictvím výkazů, které poté ÚZIS zpracovává a každoročně souhrnně vydává v přehledu (2).

Poslední přehled je za období 2007-2016. Výkaz ovšem nevyplní vždy všechny zpravodajské jednotky, čímž jsou data limitována. V roce 2016 výkaz vyplnilo necelých 85 % zpravodajských jednotek. Z posledního Stručného přehledu činnosti oboru Diabetologie, a endokrinologie vyplývá stále rostoucí incidence nových případů diabetu mellitu. V roce 2016 bylo v ČR léčeno skoro 930 000 pacientů s diabetem. Z toho 85 % pacientů se léčí s DM 2. typu. Přičemž klesá meziročně podíl pacientů, kteří se léčí pouze dietou, a naopak stoupá podíl pacientů, kteří jsou léčeni perorálními antidiabetiky. V roce 2016 to bylo 54 % pacientů. Navíc tato čísla nejsou konečná, určité procento nemocných není zachyceno. S diabetem zemře každoročně mezi 20-30 tisíci pacienty (3). Poslední oficiální data ÚZIS jsou právě z roku 2016, dnes je tedy diabetických pacientů pravděpodobně přes 1 milion, což je každý desátý občan bez ohledu na věk.

Diabetes mellitus není jen záležitostí České republiky, pacientů přibývá celosvětově. Nejrozsáhlejší údaje o prevalenci, incidenci, mortalitě a nákladech spojených s DM poskytuje International Diabetes Federation (dále IDF), která každoročně vydává souhrnný dokument IDF Diabetes Atlas. Poslední dostupné vydání poskytuje data do roku

2019 a odhady až do roku 2045. Podle IDF byla prevalence diabetu u dospělých ve věku 20-79 let v roce 2019 celosvětově 9,3 %, což činí 463 miliónů nemocných. Pokud by vývoj pokračoval stejným tempem jako doposud, vzrostou tato čísla na 10,2 % a 578,4 milionu pacientů v roce 2030. Mezi státy s nejvyššími počty pacientů se řadí Čína, Indie a USA. V Evropě máme prevalenci diabetu podobnou jako ve světě 8,3 % v roce 2019 s více než 59 miliony nemocných a s rostoucím trendem do budoucna. Nejvyšší prevalenci diabetu má Turecko (11,1 %) následované Německem (10,4 %) a Portugalskem (9,8 %) (4).

2.2 Standardy léčby pacientů s diabetem u nás a ve světě

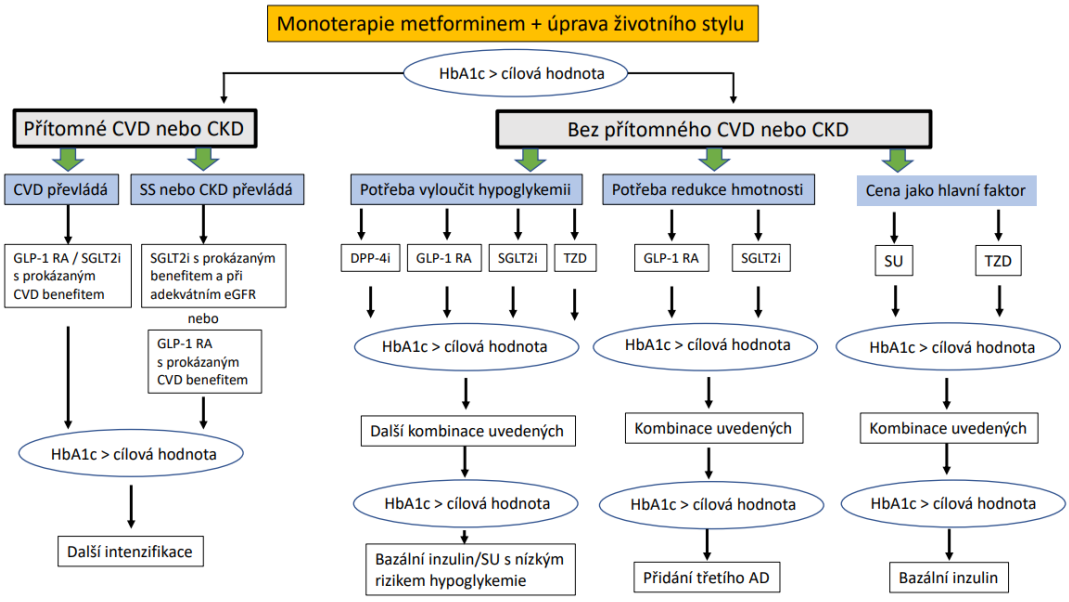
Vzhledem k tomu, že diabetes mellitus je onemocnění nevyléčitelné a v čase se zhoršující, provázeno v pozdějších stádiích mikrovaskulárními i makrovaskulárními komplikacemi jako jsou např. retinopatie, neuropatie, diabetické postižení ledvin, diabetická noha, je stěžejní včasný záchyt choroby. Bohužel není ojedinělé, že je diabetes diagnostikován náhodou při jiném vyšetření a mnohdy už komplikacím nelze zabránit. Hrozbou pro pacienta jsou také akutní komplikace diabetu, jako je hypoglykémie (5) (6). Z těchto důvodů by každý s diagnózou diabetu jakéhokoli typu měl být v péči lékaře. V České republice byla v roce 2012 většina pacientů s diabetem v péči diabetologa 80,3 %. O 19,4 % nemocných pečovali aktivně praktičtí lékaři, jedná se zejména o pacienty s lehčím průběhem nemoci (6).

Hlavními cíli léčebných postupů u pacientů s DM 2. typu je kontrolovat hladinu cukru v krvi a dostat ji na přijatelné hodnoty, snížit a oddálit výskyt pozdních komplikací diabetu a zamezit výskytu hypoglykémií a tím zajistit pacientům kvalitní život (7). Změna životního stylu nemocného, edukace, ale také kontrola kardiovaskulárních rizik a kontrola krevního cukru jsou v dosažení těchto cílů klíčové (8).

Ještě před dvaceti lety měli lékaři k dosažení těchto cílů velice omezené možnosti léčby. K dispozici, kromě úpravy životních návyků pacienta, měli pouze insulin, metformin a sulfonylureu.V dnešní době na trhu máme 12 různých skupin léků, které lze mezi sebou různě kombinovat (9). Mimo injekčně podávané insuliny sem patří také perorální antidiabetika (dále PAD), jako jsou glitazony, inkretinová léčba a glifloziny. každá skupna léčiv má odlišný mechanismus účinku a lze je tedy podávat i v různých kombinacích (10).

V České republice existuje od roku 1963 Česká diabetologická společnost, která dodnes kromě pořádání odborných akcí pro diabetology, organizace Národního diabetologického programu ve spolupráci s Ministerstvem zdravotnictví také zpracovává a aktualizuje Doporučené postupy pro léčbu pacientů s diabetem, které jsou veřejně dostupné. Tento dokument slouží lékařům k lepší orientaci a jako vodítko pro léčbu diabetických pacientů. Poslední aktualizovaná doporučení vydala ČDS v roce 2020 a vycházejí z konsenzu Americké diabetologické asociace (America diabetes asociation, dále ADA) a Evropské asociace pro studium diabetu (European asociation for the study of diabetes, dále EASD). Dle doporučení ČDS (11) se u pacientů s diabetem mellitem 2.

typu zahajuje farmakologická léčba spolu s režimovými opatřeními ve chvíli stanovení diagnózy. Lékem první volby je metformin, jiné antidiabetikum se zvažuje pouze v případě jeho nesnášenlivosti. Pokud po šesti měsících terapie nedochází k uspokojivé kompenzaci diabetu, reviduje se léčba a doporučuje se nasazení dalších perorálních antidiabetik, popřípadě inzulinu. Za hranici, kdy se doporučuje zrevidovat léčbu je považována hladina glykovaného hemoglobinu (dále HbA1c) 53 mmol/mol. Jako lék druhé volby se doporučuje do kombinace s metforminem přidat léky s inkretinovým působením nebo glifloziny, zejména proto, že tyto skupiny léků nezpůsobují hypoglykémie a nárůst hmotnosti pacienta.



CVD – kardiovaskulární onemocnění, CKD – chronické onemocnění ledvin, SS- srdeční selhání

Obrázek 1: Algoritmus terapie u pacientů s DM2 (zdroj: ČDS (11))

Hlavním důvodem, proč se tyto skupiny léků dostaly v doporučeních do popředí jsou velké klinické studie, které prokázaly u gliflozinů kardioprotektivitu – například epmagliflozin prokázal u pacientů s DM 2. typu v sekundární prevenci s vysokým kardiovaskulárním rizikem snížení celkové mortality o 32 %, kardiovaskulární mortality o 38 % riziko kardiovaskulárních komplikací, jako je infarkt myokardu o 14 % a snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 35 %. (12) Podobných výsledků dosáhly i další studie s glifloziny, konkrétně dapagliflozinem a canagliflozinem, které zahrnovaly i pacienty v primární prevenci, tedy bez prodělané kardiovaskulární příhody (13) (14). S canagliflozinem byla publikována i další studie, která prokázala renoprotektivitu tohoto léku. Canagliflozin prokázal snížení rizika konečného stádia onemocnění ledvin, zdvojnásobení sérového kreatininu, renálního nebo kardiovaskulárního úmrtí o 30 % (15). Velké studie byly provedeny také s léčivy z kategorie inkretinů, takzvanými GLP1 agonisty, které také prokázaly příznivý kardiovaskulární profil. Například GLP1 agonista

semaglutid prokázal snížení rizika nefetálního infarktu myokardu, nefatální mrtvice a smrti z kardiovaskulárních příčin o 26 % (16). Snížení kardiovaskulárního rizika u pacientu s DM 2. typu prokázal také liraglutid, i když nesignifikantně (17). Navíc vzhledem k tomu, že každá ze zmiňovaných skupin antidiabetik funguje na jiném principu, nabízí se možnost je při léčbě kombinovat. Z medicínského hlediska má tato kombinace přídatný efekt ve snižování glykémie a pacient navíc benefituje z kardioprotektivních a renoprotektivních účinků těchto antidiabetik (18).

Na základě těchto poznatků vydala ADA/EASD v roce 2018 nová doporučení pro léčbu pacientů s DM 2 typu, která byla znovu aktualizována v roce 2019. Dle těchto doporučení by měl lékař vybírat přídatnou medikaci k metforminu podle klinického profilu pacienta, kde hraje roli výše kardiovaskulárního rizika, případné kardiovaskulární onemocnění, srdeční selhání nebo onemocnění ledvin pacienta. A právě u pacientů, u kterých se vyskytuje jedno z výše uvedených rizik, je doporučeno léčit v druhé linii některým ze skupiny gliflozinů nebo GLP1 agonistů (19). ADA/EASD doporučení jsou konsenzem dvou velkých asociací, kterými se řídí jednotlivé státy. K těmto doporučením tedy přihlížejí lékaři z Evropy a USA. Dalo by se tedy říct, že standardy léčby pacientů s DM 2. typu jsou u nás a ve světě shodné. A právě v okamžiku, kdy se lékař rozhoduje, jaké antidiabetikum pacientovi přidat v druhé linii, když už metformin nestačí, naráží na problém nákladovosti této moderní léčby (20).

2.2.1 Úhradová a indikační omezení českých pojišťoven

Zvyšování nákladů na léčbu DM2 se v České republice snaží zabránit také plátci péče, tedy pojišťovny. Zatímco ve výše zmiňovaných doporučeních je u rizikových pacientů (s vysokým KV rizikem, KV onemocněním nebo onemocněním ledvin) doporučeno v léčbě DM2 v druhé linii po metforminu nasazovat SGLT2 inhibitory nebo GLP1 agonisty bez ohledu na hladinu glykovaného hemoglobinu, indikační omezení úhrady hovoří jinak. Na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (21) v sekci Databáze léků lze snadno dohledat podmínky úhrady všech léčiv. Pro všechny léky ze skupiny gliflozinů (SGLT2i) platí, že se smějí nasadit až v druhé linii po metforminu a to až v případě, že je pacientovi naměřena hladina HbA1c 60 mmol/mol a více. Pro léky ze skupiny GLP1 agonistů jsou podmínky úhrady ještě zpřísněné, úhrada je zde základní a zvýšená. Přesné znění úhradového omezení uvádím v tabulce 1, která nepokrývá náklady na léčbu plně a pacient musí doplácet. Pak je zde úhrada zvýšená, kdy jsou plně pokryté náklady na léčbu, ale podmínkou je body mass index (dále BMI) pacienta více než 35. Z těchto informací je zřejmé, že medicínský pohled na dobrou kompenzaci diabetu je v rozporu s pohledem ekonomickým.

Tabulka 1: Podmínky úhrady pro léčbu SGLT1i a GLP1-A

Zahájení léčby SGLT2i	**Dapagliflozin/ empagliflozin/ kanagliflozin/ je hrazen u diabetika 2. typu** 1) v dvojkombinaci s metforminem u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek metforminu po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou HbA1C nižší než 60mmol/mol. 2) v kombinaci s metforminem a inzulinem nebo inzulinem samotným u pacientů, u nichž terapie metforminem a inzulinem nebo inzulinem samotným po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedla k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou HbA1C nižší než 60 mmol/mol.
Po 6 měsících léčby	Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7% či vyšší pokles hladiny HbA1C a současnému poklesu tělesné hmotnosti nejméně o 2% při kontrole po 6 měsících léčby, přípravek není dále indikován
Zahájení léčby GLP1-A Základní úhrada	**Exenatid/liraglutid/semaglutid/dulaglutid je hrazen:** 1) v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou nebo v kombinaci s thiazolidindiony u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek zmíněných léčiv po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované jako hladina HbA1c nižší než 60 mmol/mol.
Po 6 měsících Základní úhrada	Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7 % či vyššímu poklesu hladiny HbA1c při kontrole po 6 měsících léčby, přípravek není dále hrazen.
Zahájení léčby GLP1-A Zvýšená úhrada	**Liraglutid/ exenatid/semaglutid perorální/dulaglutid je hrazen:** 1) v kombinaci s metforminem a sulfonylureou u pacientů, u kterých není při podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních přípravků (včetně gliptinu nebo thiazolidindionu) po dobu alespoň 3 měsíců dosaženo dostatečné kontroly diabetu definované jako hladina HbA1c nižší než 60 mmol/mol a zároveň při obezitě II. a vyššího stupně definované jako BMI nad 35. 2) v kombinaci s bazálním analogem inzulinu u diabetiků 2. typu se zachovalou sekrecí inzulinu, u nichž použití kombinace alespoň jednoho perorálního antidiabetika s bazálním analogem inzulinu (inzulin detemir nebo inzulin glargin) v denní dávce alespoň 20 U po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou HbA1c nižší než 60 mmol/mol.
Po 6 měsících Zvýšená úhrada	Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 10 % či vyššímu poklesu hladiny HbA1c bez současného vzestupu tělesné hmotnosti po 6 měsících léčby, není přípravek dále hrazen.

Zdroj: SÚKL (21), vlastní zpracování

2.3 Charakteristika SGLT2i a GLP1a

V současných léčebných doporučeních jsou oba zmiňované léky doporučeny jako lék druhé volby po selhání léčby metforminem, jak je rozebráno v kapitole 2.2. V této kapitole jsou obě léčebné intervence krátce popsány z hlediska způsobu podání a principu účinku. V těchto parametrech se totiž odlišují.

2.3.1 SGLT2 inhibitory

SGLT2 inhibitory neboli glifloziny mají svou zkratku z anglického *Sodium-glucose cotransporter 2*. Tento kotransportér se nachází v ledviních a při svém standartním fungování zajišťuje zpětné vstřebávání glukózy z primární moči do krve. SGLT2 inhibitory umí zablokovat tento kotransportér. Zablokováním tohoto kotransportéru se zabrání zpětnému vstřebání glukózy do krve a ta poté odchází z těla v moči. Díky tomu se paciet zbaví až několika desítek gramů glukózy za den. Všechny SGLT2 inhibitory, které jsou k dostání na českém trhu jsou v tabletové formě a podávají se perorálně s jídlem, nebo bez jídla jednou za den.

2.3.2 GLP1 agonista

Zkratka GLP1a anglicky znamená *glucagon-like peptide 1* v češtině pak glukagonu podobný peptid 1. GLP-1 je inkretinový hormon, který je přirozeně vylučován sliznicí tlustého střeva v reakci na průchod potravy a způsobuje aktivaci sekrece inzulínu v pankreatu a zároveň snížení sekrece glukagonu v Langerhasových buňkách pankreatu. Vyloučením inzulínu do krevního oběhu tak zajišťuje normální hladinu glukózy v krvi. U pacientů s diabetem mellitem 2 typu je sekrece GLP-1 snížená (22). Podáním GLP1 agonisty dochází ke stejnému efektu jako při vyloučení vlastního GLP-1. Kromě antidiabetického efektu mají navíc GLP1 agonisté příznivý efekt na hmotnost pacienta, udržují déle pocit sytosti a nedegradují tak rychle, jako vlastní GLP-1 takže účinkují déle.

GLP1 agonista se aplikují subkutánně pomocí předplněného pera. Pro představu, jak takové pero vypadá jsou přiložené obrázky (obrázek 2 a obrázek 3) demonstračních per a celých demonstračních setů pro edukaci pacienta v ordinaci ošetřujícího lékaře Některé se aplikují 1x týdně (semaglutid, dulaglutid) (23), (24), některé denně (liraglutid) (25).

***Obrázek 2*:** Demonstrační set a pero pro edukaci a aplikaci dulaglutidu

Obrázek 3: Demonstrační set a pero pro edukaci a aplikaci dulaglutidu

2.4 Analýza nákladů na léčbu DM 2 typu moderními antidiabetiky

Tato kapitola shrnuje současné studie týkající se nákladové efektivity léčby DM2 antidiabetiky ze skupiny SGLT2 inhibitorů a GLP-1 agonistů. Studie byly vyhledávány pomocí databáze MEDLINE ve webovém vyhledávači PubMed. Vybírala jsem studie v anglickém jazyce s volně dostupným full textem článku., které hodnotily nákladovou efektivitu výše uvedených skupin léčiv, a to ať už mezi sebou, nebo i v porovnání se staršími typy antidiabetik. Protože studií bylo od příchodu těchto preparátů na trh více, než je schopna obsáhnout tato práce, rozhodla jsem se zahrnout nejrecentneší studie z let 2019-2021.

2.4.1 Zahraniční nákladové studie

Například observační „real-world“ studie Singhala, 2019 (22) porovnává efektivitu a náklady na léčbu kanagliflozinu (SGLT2i) v dávce 300 mg s efektivitou a nákladvostí léčby GLP1 agonistou v jakékoli dávce na Americké populaci. Autoři získavali data z HealthCore Integrated Research Database (HIRD). Tato databáze eviduje data o

platbách pojištěné populace USA, což je více než 45 milionů pacientů. Pacienti byli do studie nabíráni v rozmezí od dubna 2013 do února 2016, podmínkou zařazení do studie mimo jiné byla diagnóza diabetu mellitu 2. typu a věk více než 18 let. Sledování bylo spušteno u pacientů od data, kdy jim byl poprvé předepsán kanagliflozin nebo GLP1-A a sledováni byli 12 měsíců od první preskripce. Náklady na jednotlivé typy léčby byly vyčísleny z přímých plateb pacientů. Roční náklady na léčbu kanagliflozinem činily 3218 amerických dolarů (USD) a náklady na léčbu GLP1-A 4639 amerických dolarů (USD).

Další ze studií z roku 2019 (23), tentokrát na Španělské populaci, porovnává také náklady na SGLT2i s GLP1-A, konkrétně empagliflozin (SGLT2i) a semaglutid (GLP1-A) a posuzuje nákladovou efektivitu těchto preparátů z dlouhodobého hlediska pomocí cost-effectivness analýzy (CEA). S využitím sofwaru IQVIA CORE Diabetes model byly projektovány náklady na léčbu trvající po celý život pacienta, analýza kromě přímých nákladů na léčbu zahrnoval také náklady a komplikace spojené s diabetem a sledovala také vliv komplikací na kvalitu života pacienta. Pomocí Markovova modelování byly určeny výstupy jako míra komplikací, čas do nástupu komplikací, předpokládaná délka dožití, předpokládaná délka kvalitního života vyjádřená v letech (QALY), přímé náklady a byl modelován i ICER. Výstupy byly diskontovány 3 % diskontní sazbou. Celkové náklady na celoživotní léčbu byly vyšší u semaglutidu 0,5 mg a 1 mg o 270 a 25 euro, než u empagliflozinu v dávce 10 mg a o 335 a 89 euro vyšší než u empagliflozinu 25mg. Na druhou stranu se semaglutid ukázal jako efektivnější oproti empagliflozinu v odhadované délce dožití (QALY). Semaglutid pacientům přidal v dávce 0,5mg 0,12 QALY a v dávce 1mg o 0,15 QALY oproti empagliflozinu v dávce 10mg, podobně také oproti empagliflozinu 25mg. ICER byl 2285 euro a 161euro na QALY ve prospěch semaglutidu oproti empagliflozinu 10mg dále pak 3090 euro na QALY a 625 euro na QALY versus empagliflozin 25mg. Vyšší náklady na léčbu semaglutidem byly částečně vykompenzovány jeho vyšší efektivitou a pozdějším nástupem komplikací, a tedy nižšími náklady na jejich léčbu oproti empagliflozinu. Celkově se tedy semaglutid ukázal jako náladově efektivnější než empagliflozin.

Další ze studií je opět z USA z roku 2019 (24). Také tato studie se zabývala náklady na léčbu semaglutidem (GLP1-A) podávaným perorálně a srovnávala jej s empagliflozinem (SGLT2i), sitagliptinem (DPP4) a liraglutidem (GLP1-A). Náklady na léčbu byly počítány za období jednoho roku jako celkové pořizovací náklady. Dále byly sledované také náklady na kontrolu diabetu, a to rozdělením nákladů na léčbu podle poměru pacientů, kteří dosáhli požadovaných výstupů – cílových hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a hmotnostního úbytku, bez hypoglykemické příhody. Soubor pacientů, kteří dosáhli jednotlivých cílů na konkrétní léčbě byl převzat ze studie PIONEER 2,3 a 4 (25). Nebyly zde zahrnuty náklady na případnou přídatnou léčbu diabetu. Analýza byla provedena za použití modelu nákladů na kontrolu (cost of control) za použití programu Microsoft Excel. Autoři uvádějí recenzovanou literaturu, kde byl již dříve použit tento přístup pro krátkodobé zhodnocení nákladové efektivity. Náklady ani

klinické parametry nebyly diskontovány. Náklady na léčbu za rok byly ze sledovaných molekul nejnižší pro sitagliptin 5493 amerických dolarů (USD), dále pro empagliflozin 6000 USD, semaglutide 9404 USD a liraglutid 11367 USD. Analýza určující náklady na dosažení jednotlivých klinických cílů (kontrola HbA1c, hmotnost, hypoglykémie) naopak ukázala semaglutid jako nákladově efektivnější variantu oproti všem třem komparátorům. Autoři uvádějí jako silnou stránku jednoduchost a transparentnost této krátkodobé analýzy.

Další studií z roku 2019 je také observační studie, která se zabývala Švédskou populací a porovnávala náklady zdravotního systému na léčbu dapagliflozinem (SGLT2i) a ostatní non SGLT2i léčbou (26) na reálné populaci podobné jako ve studii DECLARE-TIMI (13). Ve studii byly pozorovány náklady na nemocniční péči u výše zmíněných pacientů a náklady na lék samotný. data o léčených pacientech byla získána ze Švédského národního registru zdravotní péče, který poskytuje data o každém pacientovi pod speciálním identifikačním kódem, který je povinný pro každého občana. Z registru byli vybíráni pacienti starší 18 let s diagnózou diabetes mellitus 2 typu a sledování probíhalo od první preskripce dapagliflozinu nebo jiné non SGLT2i léčby po 12 měsíců. Náklady na nemocniční péči byly mezi porovnávanými skupinami léčiv vyrovnané v případě 3měsíční péče (729 USD dapagliflozin, 705 USD non SGLT2i léčba), což už neplatilo v případě 12měsíční péče (3136 USD dapagliflozin versus 3456 nonSGLT2i léčba) a rozdíl ještě vzrostl v případě 30měsíční péče (7481 USD dapagliflozin versus 8140 USD non SGLT2i léčba). Autoři tento výsledek zdůvodňují klinickými kardiovaskulárními benefity dapagliflozinu, a tedy nižší potřebou hospitalizace pacientů léčených dapagliflozinem. Samotné náklady na léčbu byly naopak po celou dobu sledování vyšší pro dapagliflozin než pro nonSGLT2i léčbu. Celkové náklady, zahrnující jak nemocniční péči, tak náklady na léčbu byly podobné pro obě sledované skupiny léčiv v horizontu 30 měsíců. Ve skupině pacientů léčených dapagliflozinem byla zaznamenána nižší potřeba další přídatné léčby (př. inzulín) než ve skupině pacientů na non SGLT2i léčbě, což z více než 50 % kompenzuje vyšší náklady na dapagliflozin.

Také v další studii z roku 2019 (27) byla sledována nákladová efektivita dapagliflozinu (SGLT2i), tentokrát oproti základní diabetologické léčbě metforminem. Studie byla provedena na Čínské populaci. Použitá data byla získána metaanalýzou 71 studií, které porovnávaly terapii metforminem s terapií metforminem a dapagliflozinem. Data byla poté zpracovávána za použití Cardiff Diabetes Modelu (CDM). Přímé náklady na léčbu byly získány z místních zdrojů a z publikací. Náklady i efekty byly diskontovány sazbou 3 %. Náklady byly počítány na celoživotní léčbu. Diskontované akumulované náklady na jednoho pacienta byly o 8626 čínských juanů vyšší než na léčbu metforminem. Pacient na dapagliflozinu získal navíc 0,8 QALY. ICER byl vyčíslen na 10 729 juanů na jedno QALY. Závěrem je vyšší nákladová efektivita dapagliflozinu v porovnání s metforminem, nicméně tento výsledek byl pravděpodobně zapříčiněn pozitivním vlivem dapagliflozinu na kliniku, užitek a náklady v Cardiffovském modelu.

Jedna z posledních zmiňovaných studií, kterou publikovala Anna Hung v roce 2020 (28), je opět aplikována na Americké populaci a porovnává nákladovou efektivitu přidání SGLT2 inhibitoru k léčbě metforminem a DPP4 inhibitorem oproti změně léčby, kde byl DPP4 inhibitor vyměněn za GLP1 agonistu a metformin byl ponechán u pacientů s DM2 z perspektivy plátce soukromého i veřejného. Pro zhodnocení efektů byl použit model rozhodovací analýzy u souboru 1000 hypotetických pacientů, kteří měli metformin a DPP4 inhibitor. Pacienti byli sledováni po dobu 3 let a náklady a efekty byly diskontovány sazbou 3 %. Efektem bylo dosažení hladiny glykovaného hemoglobinu nižší než 7 % což je 53 mmol/mol. ICER nižší než 50 000 USD byl považován za nákladově efektivní. Z perspektivy soukromého plátce byl SGLT2 inhibitor nákladnější na léčbu, ale více pacientů s ním dosahovalo cílových hodnot HbA1c, ICER pro SGLT2 inhibitor byl 42 125 USD a vyšel tak pro pacienty jako nákladově efektivnější než GLP1 agonista. Z perspektivy veřejného plátce vyšel ICER pro SGLT2 inhibitor 28 075 USD při léčbě 1 rok, ovšem při léčbě 3 roky už byl ICER 103 829 USD a SGLT2 inhibitor se ukázal jako nákladově neefektivní oproti GLP1 z perspektivy veřejného plátce.

Poslední zmiňovaná studie je z roku 2020 z Anglie (29) a zabývala se nákladovou efektivitou léčby DM2 z dlouhodobého hlediska a sice v horizontu 50 let. Porovnávanými léky byl opět SGLT2inhibitor s GLP1 agonistou, konkrétně pak empagliflozin a perorálně podávaný semaglutid. Analýza byla provedena z perspektivy plátce zdravotní péče ve Velké Británii, a to pomocí IQVIA Diabetes Core modelu. Oba porovnávané léky byly přidávány ke stávající léčbě metforminem. Přímé náklady na léčbu empagliflozinem byly nižší o více než 6000 liber než náklady na léčbu perorálním semaglutidem. Empagliflozin se v této studii ukázal jako nákladově efektivní oproti perorálně podávanému semaglutidu.

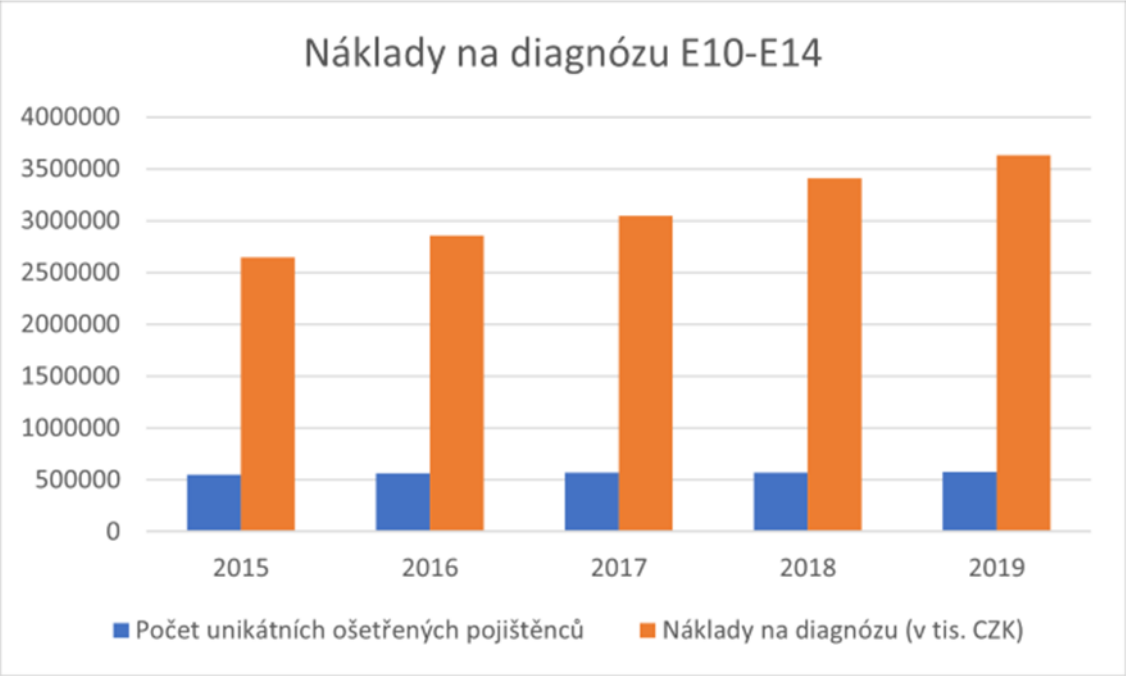
Je vidět, že je mnoho přístupů, jak modelovat nákladovou efektivitu léčby diabetu a každá ze studií měla tyto parametry poněkud jiné, ať už se jednalo o dobu pozorování pacientů či dobu modelovaní, určování efektů nebo o to, jaké náklady budou zahrnuty. Ze všech studií vyplývá nákladová efektivita nové léčby, přičemž jsou obvykle přímé nebo vstupní náklady vyšší než u starší léčby, ale jsou vykompenzované pozitivním efektem na nižší nemocniční náklady nebo na získáním delšího času dožití pro pacienta. Všechny zmiňované nákladové studie jsou pro přehled shrnuty v tabulce 2.

Autor	Název	Země, rok	Metody	Porovnávané skupiny léčiv	Výsledky
M. Singhal et. al.	Effectivness, treatment duarability, and treatment costs of canagliflozin and glucagon - like peptide-1 receproр agonist in patients with type 2 diabetes in USA (22)	USA, 2019	Vyčíslení nákladů	SGLT2, GLP1	Roční léčba SGLT2 byla o 1421$ levnější než roční léčba GLP1a, rozdíl v dosažení hodnot HbA1c nebyl signifikantní
J.J. Martínez et al.	Assesing the cost-effectivness of a once weekly GLP-1 analogue versus an SGLT-2 inhibitor in the Spanish setting: Once weekly semaglutide versus empaliflozin (23)	Španělsko, 2020	IQVIA CORE Diabetes Model, Markovův model, CEA	SGLT2, GLP1	GLP1a se ukázal jako nákladově efektivnější oproti SGLT2i. Léčba GLP1a byla o něco dražší, to bylo částečně kompenzováno úsporami za léčbu komplikací, které díky léčbě nenastaly.
B. Hunt et al.	Evaluation of the Cost Per patient Achieving treatment Targets with Oral Semaglutide: A short Term Cost-Effectivness Analysis in the United States (24)	USA, 2019	Cost of control model, CEA	SGLT2, GLP1, DPP4	GLP1a se ukázal nákladově efektivnější oproti SGLT2i, DPP4i a jinému GLP1a
A. Norhammar et al.	Dapagliflozin vs non SGLT-2i treatment is associated with lower healthcare costs in type 2 diabetes patients similar to participants in the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study (26)	Švédsko, 2019	Vyčíslení nákladů	SGLT2, starší léčba	SGLT2i byl dražší, než jiná antidiabetická léčba, to bylo částečně vykompenzováno nižším výskytem nežádoucích příhod (hypoglykemie, infarct myokardu aj.)
X. Cai et al.	Cost-effectivness analysis of dapagliflozin treatment versus metformin treatment in Chinese population with type 2 diabetes (27)	Čína, 2019	Cardiff Diabetes Model, CEA	SGLT2, metformin	Léčba SGLT2i se ukázala nákladově efektivnější, než léčba metforminem
A. Hung et al.	Cost-effectivnes of diabetes treatment sequencies to inform step therapy policies (28)	USA, 2020	CEA	SGLT2, GLP1, DPP-4	Přidání SGLT2i k léčbe metformin + DPP4i se ukázalo nákladově efektivnější oproti záměně DPP4i za GLP1a.
M. Ramos et al.	Long-term cost-effectivness analyses of Empagliflozin versus oral semaglutide, in addition to metformin, for the treatment of type 2 diabetes in the UK (29)	Velká Británie, 2020	IQVIA CORE Model vyčíslení nákladů	SGLT2, GLP1	SGLT2 inhibitor se ukázal být nákladově efektivnější léčbou přidanou k metforminu, než přidání GLP1a

Tabulka 2: Zahraniční nákladové studie

2.4.2 Náklady v České republice

Studii, která by se zabývala náklady na léčbu DM2 v Českém prostředí se nepodařilo najít. Dílčí data lze získat například z ročenek VZP (30), která má z českých pojišťoven nejvíce pojištěnců. Data jsou dostupná pod tzv. náklady na diagnózu, kde jsou jednotlivé diagnózy kódovány podle Mezinárodní klasifikace nemocí (31). Diabetes je vykazován pod kódem E10-E14, zahrnuje tedy kromě diabetu 2. typu i ostatní typy jako je diabetes 1. typu, gestační diabetes, neurčený diabetes mellitus. tato data jsou tedy pouze orientační. Z ročenek lze vyčíst, že zatímco ošetřený počet unikátních pacientů je každý rok přibližně stejný, náklady se naopak zvyšují. Od roku 2015 do roku 2019 stouply náklady na léčbu diabetu přibližně o miliardu korun českých. A to pouze u VZP viz. obrázek 4.



Obrázek 4: Graf nákladů Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR na diagnózu diabetes mellitus (vlastní zpracování)

Materiály, ze kterých by bylo možné vyčíst náklady na léčbu diabetu pomocí SGLT2i a GLP1-A nejsou k dispozici. Stejně jako počty pacientů, kteří jsou léčeni alespoň jedním z těchto antidiabetik. Můžeme ale předpokládat, že zvýšené náklady na léčbu diabetu souvisí mimo jiné i s užíváním nových léků. Tomu by odpovídalo také uvedení prvního gliflozinu na český trh, které je datováno k 1.8.2014 (21).

Dalšími daty, které se dají použít alespoň pro odhad nákladů zdravotního systému na jednoho léčeného pacienta pomocí nových antidiabetik v ČR jsou úhrady jednotlivých

preparátů. Úhrady všech léčiv registrovaných v ČR zveřejňuje Státní ústav pro kontrolu léčiv (21). Pokud si vyhledáme úhrady u jednotlivých SGLT2i, zjistíme, že maximální úhrada na balení o třiceti tabletách, tedy na měsíční léčbu je v průměru 1220,75CZK. Průměrné roční náklady na pacienta léčeného pouze SGLT2 inhibitorem by tedy byly 14 649 CZK. V reálné praxi by ale bylo potřeba zahrnout i náklady na ostatní léčbu, jako je metformin, popřípadě další léky v souvislosti s diabetem. Pokud se stejným způsobem podíváme na nákladovost GLP1 agonistů, situace je trochu složitější, jelikož jsou zde dva stupně úhrady – základní a zvýšená a také dávkování není od počátku léčby stejné. Pro příklad byly vybrány dva GLP1 agonisté, semaglutid a dulaglutid, které se oba dávkují jednou týdně. Pacient, který by tuto léčbu dostal v základní úhradě by systém stál 719.5 CZK měsíčně a 8634 CZK ročně. Pacient splňující kritéria zvýšené úhrady (viz. Tabulka 1) by stál 2195.5 CZK měsíčně a 26346 CZK ročně. Opět neuvažujeme náklady na další léky spojené s diabetem. Úhrady jednotlivých molekul jsou shrnuté v tabulce 3 a 4.

Tabulka 3: Maximální úhrady SGLT2i ze zdravotního pojištění

	Malé balení (CZK)	Velké balení (CZK)
Dapagliflozin 10mg 30/90 tablet	1261	3783
Empagliflozin 10mg 30/90 tablet	1229	3687
Canagliflozin 100mg 30/100 tablet	1261	4204
Canagliflozin 300mg 30/100 tablet	1132	3774
Průměrná úhrada	**1220.75**	**3862**

Zdroj: SÚKL (21), vlastní zpracovaní

Tabulka 4: Maximální úhrada GLP1-A ze zdravotního pojištění

	Základní úhrada (CZK)	Zvýšená úhrada (CZK)
Semaglutid 1mg/měsíční léčba	829	2314
Dulaglutid 1,5 mg/měsíčí léčba	610	2077
Průměrná úhrada	**719.5**	**2195.5**

Zdroj: SÚKL (21), vlastní zpracovaní

2.5 Shrnutí problematiky současného stavu

Z analýzy současného stavu vyplývá, že diabetes mellitus 2. typu je celosvětovým problémem. Pacientů s touto diagnózou stále přibývá a prevalence onemocnění dle Mezinárodní Diabetologické Federace byla v roce 2019 (4) celosvětově 9,3 %. V Evropě je prevalence jen o málo nižší a sice 8,9 %. V roce 2030 už by se tato čísla měla přehoupnout přes hranici 10 %, pokud incidence onemocnění bude pokračovat stejnou

rychlostí jako dnes. Tímto onemocněním již dnes na světě trpí stovky milionů lidí. Z těchto čísel je zřejmé, že již dnes léčba diabetu zatěžuje zdravotnické rozpočty.

V dnešní době máme pro léčbu diabetu mellitu 2 typu k dispozici moderní léčbu, která se vyznačuje bezpečností pro pacienta, ale také vyšší cenou. V českém prostředí je moderní léčba již používaná několik let a je hrazena z veřejného zdravotního pojištění, ale za určitých podmínek. Moderní léčba SGLT2i a GLP1a může mít, dle velkých randomizovaných studií, i vedlejší přínos pro pacienta ve formě kardioprotektivity, renoprotektivity a oddálení komplikací diabetu. Zamezením nástupu komplikací diabetu, nebo jejich oddálením může dojít k ušetření nákladů za následnou léčbu těchto komplikací a tím může být vykompenzována vyšší cena moderní léčby diabetu. To také naznačují výsledky některých zahraničních studií, které se zabývají nákladovou efektivitou moderní léčby. Takovéto studie bohužel chybí v českém prostředí, a tak nemáme úplný přehled o efektivitě používané léčby.

3 Cíle práce

Cílem této diplomové práce je zhodnotit náklady na léčbu diabetu mellitu 2 typu pomocí nových antidiabetik ze skupiny SGLT2 inhibitorů a GLP1 agonistů v reálné praxi v České republice. Porovnat tak nákladovou efektivitu těchto dvou skupin léčiv. Práce také zahrnuje hodnocení klinických přínosů pro pacienta z hlediska kompenzace diabetu.

Dílčími cíli práce je shrnout a zhodnotit současná doporučení pro léčbu diabetu mellitu 2 typu a to jak zahraniční tak česká doporučení a vypracovat analýzu nákladové efektivity pro BMI jako ukazatel efektu.

4 Metody

V této části jsou popsány metody využité při zpracování praktické části této práce. Kapitola se zabývá způsobem sběru jak klinických, tak nákladových dat, která budou potřeba k vyhodnocení analýzy nákladové efektivity.

4.1 Shromáždění dat

Data potřebná k vyhodnocení nákladové efektivity jsou data klinická a data nákladová. Níže je rozebrán zvlášť postup získávaní dat nákladových a dat klinických pomocí kterých bude hodnocena efektivita jednotlivých intervencí.

4.1.1 Shromáždění klinických dat

Jedním z hlavních ukazatelů účinnosti léčby v diabetologii je hladina dlouhodobé glykémie, která je vyjádřena hladinou glykovaného hemoglobinu (HbA1c) v krvi pacienta. Proto byl glykovaný hemoglobin vybrán jako hlavní ukazatel efektu v prováděné analýze.

Pro potřeby vyhodnocení efektivity terapie bylo potřeba sesbírat údaje o vlivu terapie na hladinou glykovaného hemoglobinu u reálných pacientů. Cílem bylo shromáždit data minimálně od celkem 100 pacientů, 50 léčených SGLT2i a 50 léčených GLP1a a dosáhnout tak minimální síly testu 70 % za uvažované hladiny významnosti 5 %.

Tabulka 5: Výpočet síly testu

Skupiny	n_1 i n_2	Síla testu
Velikost skupin	50	0,70
$n_1 - \text{Metformin} + \text{GLP1 agonista}$	60	0,77
$n_2 - \text{Metformin} + \text{SGLT2 inhibitor}$	70	0,84

Pro potřeby této diplomové práce bylo osloveno celkem 5 ordinací soukromých ambulantních diabetologů působících v Praze, z toho 4 ordinace souhlasily se spoluprací. Data byla získávána retrospektivně od roku 2014 do roku 2021. Podmínkou pro zařazení do souboru sledovaných pacientů byla indikovaná léčba GLP1a nebo SGLT2i po dobu alespoň jednoho roku. Vyřazovacím kritériem byla diagnóza diabetu mellitu 1. typu (jeden ze sledovaných léků měl v době sběru dat indikaci i pro DM1), léčba GLP1a a SGLT2i kratší než jeden rok, léčba pacienta sledovanými léky ve studii. Pro dodržení všech zásad GDPR a ochrany osobních údajů pacientů byla nutná úzká spolupráce

s lékařem. Po zadání výše zmíněných kritérií do pracovního programu lékaře byl získán seznam pacientů splňující požadovaná kritéria, do kterého mohl nahlížet pouze ošetřující lékař. Výběr pacientů byl dále prováděn náhodným způsobem, aby co nejlépe kopíroval reálnou populaci a bylo omezeno výběrové zkreslení. U každého pacienta pak ošetřující lékař předával již anonymizovaná data, která byla zaznamenána do tabulky v programu Microsoft Excel. Od spolupracujících lékařů byla získaná data o:

- pohlaví pacienta
- rok narození
- výška pacienta
- hladina HbA1c při zahájení léčby SGLT2i nebo GLP1a
- BMI při zahájení léčby SGLT2i nebo GLP1a
- hmotnost při zahájení léčby SGLT2i nebo GLP1a
- hladina HbA1c po půl roce léčby SGLT2i nebo GLP1a
- BMI po půl roce léčby SGLT2i nebo GLP1a
- hmotnost po půl roce léčby SGLT2i nebo GLP1a
- hladina HbA1c po roce léčby SGLT2i nebo GLP1a
- BMI po roce léčby SGLT2i nebo GLP1a
- hmotnost po roce léčby SGLT2i nebo GLP1a

Kromě hodnocených léčivých přípravků byla zaznamenána také další farmakologická léčba pacientů, která je indikována pro léčbu diabetu mellitu 2 typu. Léčba SGLT2i a GLP1a není léčbou první volby, proto jí vždy předchází i léčba jinými antidiabetiky, ke kterým je pak tato léčba přidána. Do výčtu léků nebyla zaznamenávána farmakologická léčba přidružených onemocnění, jako je hyperlipidemie, hypertenze, syndrom diabetické nohy a jiné.

U vzorku pacientů z každé skupiny intervence SGLT2i a GLP1a byl také sledován počet kontaktů diabetologa s pacientem za rok, který zahrnuje osobní setkání i telefonický kontakt a výkony vykázané při těchto setkáních pro získání přehledu o nákladech na výkony.

4.1.2 Shromáždění nákladových dat

Data o nákladech jednotlivých intervencí byla získána na podkladě sesbíraných informací z retrospektivního šetření týkající se indikovaných léčivých přípravků a databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv (21). Státní ústav pro kontrolu léčiv v databázi léků uvádí všechny léčivé přípravky, které jsou zaregistrované v České republice včetně dostupnosti na českém trhu a cen, které zahrnují maximální cenu výrobce, orientační prodejní cenu a maximální úhradu ze zdravotního pojištění. Pro hodnocení nákladů na léky v této diplomové práci je stěžejní maximální úhrada ze zdravotního pojištění, protože analýza nákladové efektivity bude hodnocena z perspektivy plátce.

Z dat, která byla získána v ambulancích spolupracujících lékařů byl vytvořen souhrn všech léků, které byly použity v souboru sledovaných pacientů. Pro každý lék pak byla vyhledána maximální úhrada zdravotní pojišťovny. Ze získaných cen byl vypočítán náklad na tabletu nebo, v případě inzulínů, na jednu jednotku a v případě GLP1a na denní dávku. U tabletových forem podávaných léků byl, dle dávkování konkrétního pacienta, dopočítán náklad na léčbu za den.

Zvláštní opatrnosti bylo potřeba při hodnocení pacientů s léčbou GLP1a, protože zde je maximální úhrada základní a zvýšená. Kterou z nich pacient dostane závisí na výši jeho BMI, u jednoho z GLP1 agonistů je zvýšená úhrada dostupná od výše BMI 30, pro ostatní GLP1a je zvýšená úhrada dostupná až od BMI 35. Jak můžeme vidět v tabulce 5 rozdíl mezi úhradou základní a zvýšenou může být značný. Každému pacientovi na léčbě GLP1a byly náklady přiřazeny právě podle výše jeho BMI.

Do nákladů je také zahrnuta standardní léčba, která obvykle předchází nasazení sledovaných intervencí, a to je metformin. Úhrady jednotlivých léčiv jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6: Přehled úhrad SGLT2i, GLP1a a metforminu na českém trhu

SGLT2 inibitory	Maximální úhrada ze ZP (CZK)	Zvýšená úhrada ze ZP (CZK)
Empagliflozin 10mg/30 tbl	1229,19	-
Empagliflozin 10mg/90 tbl	3687,57	-
Dapagliflozin 10mg/30tbl	1261,18	-
Dapagliflozin 10mg/90 tbl	3783,55	-
Canagliflozin 100mg/30 tbl	1261,18	-
Canagliflozin 100mg/100tbl	4203,97	-
Ertugliflozin 5mg/28 tbl	1094,49	-
Ertugliflozin 5mg/98 tbl	3830,73	-
GLP1 agonisté	**Základní maximální úhrada (CZK)**	**Zvýšená úhrada ze ZP (CZK)***
Semaglutid 0,25 mg/ 1x 1,5ml	414,93	1157,96
Semaglutid 0,5 mg/ 1x 1,5ml	829,85	2315,02
Semaglutid 1mg/ 1x 3ml	829,27	2314,28
Dulaglutid 0,75 mg/ 2x 0,5ml	152,51	505,42
Dulaglutid 1,5mg/ 2x 0,5ml	414,73	1157,42
Dulaglutid 1,5mg/ 4x 0,5ml	610,05	2077,28
Liraglutid 6mg/2x 3ml	888,77	2169,57
Exenatid 5mcg/1x 1,2ml	326,84	1083,11
Exenatid 10mcg/1x 2,4ml	653,67	2166,23
Metformin	**Základní maximální úhrada (CZK)**	**Zvýšená úhrada ze ZP (CZK)***
Metformin 850mg/100 tbl	122,41	-
Metformin 1000mg/60 tbl	86,41	-
Metformin 1000mg/100 tbl	172,82	-

* Podmínka zvýšené úhrady je BMI ≥ 35 (v případě dulaglutidu nově platí BMI≥30)

4.1.3 Statistické zpracování dat

Statistické zpracování dat probíhalo v programu R. Pro popis kvantitativních dat byla zpracována popisná statistika zahrnující průměr, směrodatnou odchylku. Pro kvalitativní data bude zpracována popisná statistika zahrnující absolutní a relativní četnost (vyjádřená v %).

Porovnání skupin pacientů léčených GLP1 agonisty a SGLT2 inhibitory bylo prováděno pomocí dvouvýběrových testů. Za předpokladu splnění podmínek normálního rozdělení dat ve srovnávaných proměnných byl použit parametrický dvouvýběrový t-test a při nesplnění podmínek byl použit neparametrický Wilcoxonův dvouvýběrový test (Mann-Whitneyho test). Všechny testy budou rozhodovány na hladině významnosti 5 %.

4.2 Analýza nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity neboli Cost effectivness analysis (CEA) je analýza, která nám umožňuje porovnat dvě a více různých intervencí (např: léčivé přípravky, technologie vyšetření, intervence atd.) u kterých očekáváme rozdílné výsledky při měření stejného efektu. Náklady jsou vždy porovnávány s efektem, který je vyjádřený v naturálních jednotkách, může jím být například snížení krevního tlaku o určitý počet mmHg, nebo získané roky života pacienta. Analýza hodnotí efekt komparátoru oproti sledované léčebné intervenci (32). CEA lze vyjádřit vzorcem, do kterého budou dosazeny zjištěné hodnoty nákladů a efektu.

$$\frac{C_A}{E_A} < \frac{C_B}{E_B}$$

Kde:

$C_A = Současná\ hodnota\ nákladů\ intervence\ A$

$C_B = Současná\ hodnota\ nákladů\ intervence\ B$

$E_A = Efekt\ intervence\ A$

$E_B = Efekt\ intervence\ B$

Výsledkem analýzy nákladové efektivity je ukazatel ICER neboli poměr inkrementálních nákladů a přínosů *(Incremental cost-effectivness ratio)*, rozdílů

klinických efektů u sledovaných způsobů léčby. Vzorec pro výpočet ukazatele ICER je následující:

$$\text{ICER} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Kde:

$C_A = Náklady\ na\ intervenci\ A$

$C_B = Náklady\ na\ intervenci\ B$

$E_A = Efekt\ intervence\ A$

$E_B = Efekt\ intervence\ B$

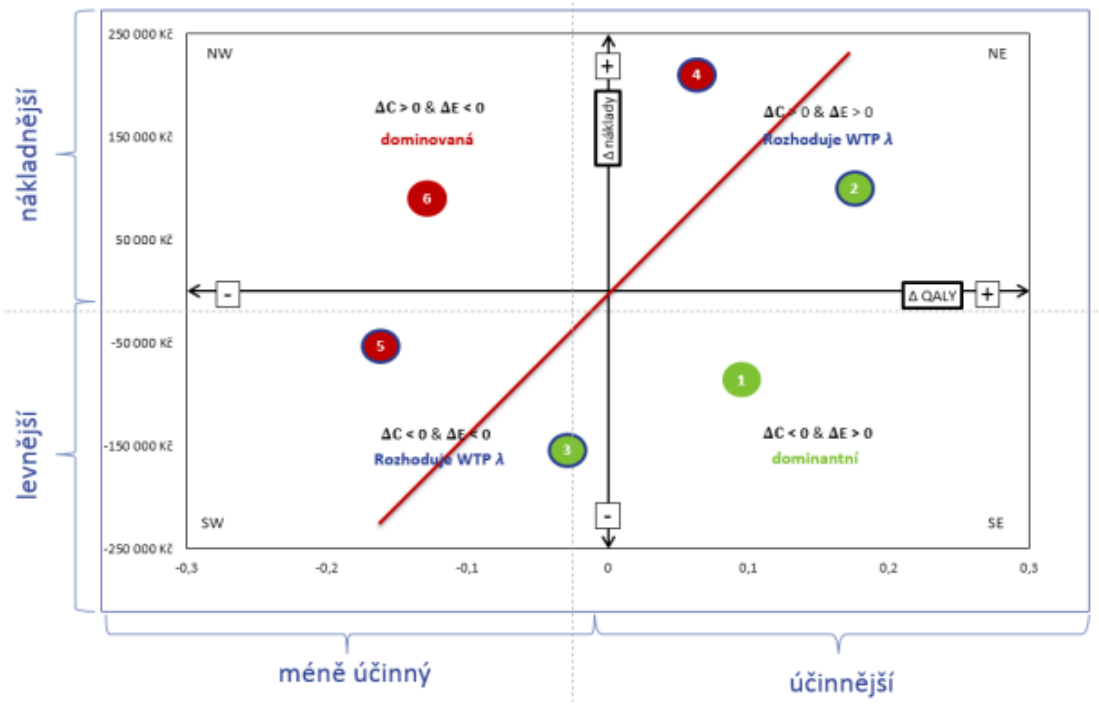
Protože v našem případě sledujeme náklady z perspektivy plátce, budou zahrnuty všechny přímé náklady související s farmakologickou léčbou diabetu mellitu 2. typu sledovanými antidiabetiky včetně základní léčby metforminem, popřípadě další léčbou předepsanou ošetřujícím lékařem. V případě léčby fixní kombinací GLP1a s inzulinem budeme uvažovat celkovou úhradu z veřejného zdravotního pojištění, stejně jako u ostatních léčebných přípravků. Shrnutí parametrů pro CEA dle doporučení CHEERS (33) a uvažovaných v zpracovávané diplomové práce je uvedeno v tabulce 7.

Tabulka 7: Shrnutí parametrů CEA

Parametry CEA	Použité nastavení
Komparátor	Metformin + GLP1 agonista
Intervence	Metformin + SGLT2 inhibitor
Cílová populace	Pacienti s diagnózou diabetes mellitus 2. typu a s terapií sledovaných antidiabetik*
Forma péče	Ambulantní
Časový horizont	1 rok od iniciace léčby GLP1a nebo SGLT2i
Diskontace	0% diskontní sazba+
Perspektiva	Plátce zdravotní péče
Data	Pohlaví, věk, HbA1c a váha (BMI) – při nasazení, po 6 měsících a po 1 roce,
Náklady	Přímé náklady na farmakologickou antidiabetickou léčbu včetně léčby, která předchází iniciaci léčby intervencí
Zdroj nákladů	Státní ústav pro kontrolu léčiv (21)
Měna	Koruna česká (CZK)
Efekt	Snížení hladiny HbA1c; snížení hodnoty BMI
Zdroj efektů	Retrospektivní sběr dat
Analýza citlivosti	Jednocestná deterministická a probabilistická analýza

** bližší popis sledované populace je v části 4.1.1; + doba sledování je 1 rok*

Výsledky nákladové efektivity lze zanést do tzv. „incremental cost-efectivness plane, který je rozdělen na 4 kvadranty, kam může spadat výsledek nákladové efektivity. Označení kvadrantů je různé, například podle světových stran. V České republice je často používané označení pravý horní, pravý dolní, levý horní a levý dolní kvadrant. Výsledky spadající do pravého dolního kvadrantu jsou vždy nákladově efektivní, protože hodnocená intervence je účinnější a zároveň méně nákladná než komparátor. Levý horní kvadrant značí, že hodnocená intervence je méně účinná a zároveň nákladnější než komparátor, tedy nákladově neefektivní. Ve zbylých dvou kvadrantech rozhoduje o nákladové efektivitě použitá hranice ochoty platit (34). Možné zobrazení výsledků CEA pomocí „incremental cost-effectivness plane je znázorněno na obrázku 2 níže.



Obrázek 5: Možné zobrazení výsledků CEA pomocí „incremental cost-effectivness plane“ (zdoj: ČFES (34))

4.3 Analýza citlivosti

Analýza citlivosti, nebo také analýza senzitivity nám umožňuje ověřit senzitivitu výsledků a tím jejich spolehlivost a robustnost tak, že sledujeme, jak se mění výstupy na základě změn vstupních dat (35). Můžeme tak ověřit validitu a přesnost výsledků. Analýz citlivosti je několik druhů. Níže jsou uvedené dvě analýzy citlivosti, které budou použity pro ověření robustnosti výsledků v této diplomové práci.

4.3.1 Jednocestná analýza citlivosti

Jednocestná analýza citlivosti je nejjednodušší varianta analýzy citlivosti, kdy zkoumáme vliv jedné proměnné na výsledky ICER. Postupně v určitém intervalu (mezích; např. ± 20 %) měníme uvažované klinicky i ekonomicky relevantní parametry, které vstupují do hodnocení, zatímco ostatní parametry zůstávají neměnné. Výsledky jsou prezentovány ve formě tornádového grafu nebo pomocí tabulky, kde jsou uvedeny hodnoty pro horní i dolní mez zvolených rozpětí. Změna parametrů bude v našem případě měněna vždy o ± 20 % dle doporučení ČFES (34).

4.3.2 Probabilistická analýza citlivosti

Probabilistická analýza citlivosti je analýza vlivu všech proměnných ve stejný čas na základě náhodné simulace vstupních parametrů dle předpokládaných rozdělení pravděpodobnosti (34). V této práci budeme používat pro klinický efekt snížení hladiny HbA1c beta rozdělení a pro hodnoty nákladů logistické rozdělení dat. Nastavení analýzy citlivosti je shrnuto v tabulce 8.

Tabulka 8: Nastavení analýzy citlivosti

Typ analýzy	Parametr	Změna
Deterministická jednocestná analýza	Snížení hladiny HbA1c	$\pm 20\%$
	Náklady na léčivý přípravek SGLT2 inhibitor	$\pm 20\%$
	Náklady na léčivý přípravek GLP1 agonista	$\pm 20\%$
Probabilistická analýza	Snížení hladiny HbA1c neno BMI	Beta rozdělení
	Náklady na léčivý přípravek SGLT2 inhibitor	Logistické rozdělení dat
	Náklady ná léčivý přípravek GLP1 agonista	Logistické rozdělení dat

5 Výsledky

V následující kapitole jsou popsány a prezentovány získané údaje z retrospektivního šetření dat o pacientech léčených SGLT2 inhibitorů a GLP1 v ambulantní péči, spočtené náklady na jejich farmakologickou léčbu a výsledky nákladové efektivity na léčbu diabetu mellitu 2. typu léčbou SGLT2 inhibitorů a GLP1 agonistů v reálné praxi.

5.1 Analýza získaných dat

Roční data o průběhu terapie pacientů s diabetes mellitus 2 typu s indikovanou léčbou SGLT2 inhibitorů nebo GLP1 agonistů byla získaná ze 4 Pražských ordinací na základě retrospektivního šetření. Celkem byla získána klinická data o 100 pacientech, na základě výpočtu požadované síly testu při uvažované hladině významnosti 5 %, z nichž 50 bylo léčeno SGLT2i a 50 bylo léčeno GLP1a.

Získaná data o pacientech byla zaznamenávána do programu Microsoft Excel a poté upravena pro potřeby zpracování v program R, kde byl využit nadstavbový nástroj programu – RStudio, ve kterém byla zpracována popisná statistika obou skupin a provedeno statistické testování hypotéz. Z původního datového souboru byla vyčleněna indikovaná farmakologická léčba, která byla převedena do samostatného souboru, ve kterém byla kalkulována nákladová data. Dataset v programu RStudio byl rozdělen na 2 dílčí datasety dle typu léčby pro potřeby porovnání hodnocených skupin (pacienti léčení SGLT2 inhibitory a pacienti léčení GLP1 agonisty) pro potřeby porovnání jednotlivých hodnocených parametrů efektivity léčby.

5.2 Porovnání charakteristik pacientů léčených SGLT2 a GLP1

Charakteristiky skupin náhodného výběru byly porovnány za účelem ověření srovnatelnosti skupin v zaznamenaných parametrech. Testování probíhalo na hladině významnosti 5 %. Kvalitativní charakteristiky byly testovány dvouvýběrovým testem četnosti. U kvalitativních charakteristik byl použit v případě ověření předpokladu normality (Shapiro-Wilkův test) dvouvýběrový t-test a v případě, že nebylo možné předpokládat normální rozdělení, tak Wilcoxonův dvouvýběrový test.

Nejdříve byly skupiny porovnány v kvalitativních parametrech, jediným zaznamenávaným kvalitativním parametrem zde bylo pohlaví. Ve skupině s léčbou SGLT2i bylo 42 mužů a 8 žen, v procentuálním vyjádření bylo ve skupině 84 % mužů a 16 % žen. Ve skupině s léčbou GLP1a bylo 37 mužů a 13 žen, což je 74 % mužů a 26 % žen. V obou sledovaných skupinách byla tedy převaha mužů. Souhrnné informace můžeme najít v následující tabulce 9. Mezi skupinami nebyl nalezen statisticky

významný rozdíl v rozložení pohlaví (p-hodnota 0,3261). Dle dat IDF v Evropě mají muži ve věkové skupině 55-59 let mírně vyšší prevalenci vzniku diabetu, než ženy (4).

Tabulka 9: Zastoupení mužů a žen ve skupinách dle typu léčby

Typ léčby	Muži (n)	Muži (%)	Ženy (n)	Ženy (%)
SGLT2i	42	84	8	16
GLP1a	37	74	13	26

Ostatní zaznamenávané parametry byly kvalitativní proměnné. Sledované parametry byly věk, BMI při zahájení terapie a hladina HbA1c při zahájení terapie. Ve všech uváděných parametrech jsou si skupiny velmi podobné a u žádného parametru nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi srovnávanými skupinami (výsledky testování jsou zaznamenány v tabulce 10). Průměrné hodnoty u všech sledovaných parametrů jsou téměř stejné a výrazně není rozdílná ani výše směrodatné odchylky mezi skupinami v rámci jednoho parametru. Konkrétní hodnoty jsou přehledně shrnuté v následující tabulce 10.

Tabulka 10: Porovnání kvantitativních parametrů mezi skupinami léčených SGLT1I a GLP1a

Parametr	Typ léčby	Průměr*	Směrodatná odchylka*
Věk	SGLT2i	57	12
	GLP1a	56	12
BMI	SGLT2i	34	6
	GLP1a	36	8
HbA1c	SGLT2i	75	15
	GLP1a	75	14

** zaokrouhleno na celá čísla*

Dále bylo ve výběrovém vzorku zkoumáno, jaké je rozdělení počtu užívaných léčivých přípravků v jednotlivých skupinách. Přičemž v celkovém čísle užívaných léčiv je zahrnuta i sledovaná léčba SGLT2i nebo GLP1a. Ve skupině pacientů léčených SGLT2i měla více než polovina pacientů, celkem 27 pacientů, pouze 2 léky, v tomto případě metformin a SGLT2i. Druhou největší skupinu pacientů tvořili ti, kteří užívali 3 léky, celkem 16 pacientů. Sedm pacientů užívalo léky 4. Ve skupině pacientů léčených GLP1a bylo rozložení poněkud jiné. Dva léky užívalo 19 pacientů, tři léky 22 pacinetů, čtyři léky 6 pacientů a byla zde i malá skupina pacientů užívajících pět léků, ti byli 3. Shrnutí poměru počtu užívaných léků v jednotlivých skupinách je v tabulce 11.

Tabulka 11: Rozložení pacientů podle počtu léků v jednotlivých skupinách

Typ léčby	Počet pacientů léčených určitým počtem léků			
	2 léky	**3 léky**	**4 léky**	**5 léků**
SGLT2i	27	16	7	0
	54 %	*32 %*	*14 %*	*0 %*
GLP1a	19	22	6	3
	38 %	*44 %*	*12 %*	*6 %*

Základní charakteristiky souboru byly dále otestovány na normální rozložení pomocí Shapiro-Wilkova testu normality. V případě normálního rozložení testovaného parametru byl dále použit studentův dvouvýběrový t-test. V případě nenormálního rozložení testovaného parametru v alespoň jedné skupině jsme provedli Wilcoxonův dvouvýběrový test. Všechny testy byly prováděny na hladině významnosti 5 %. Výsledky testů pro jednotlivé parametry jsou shrnuty v tabulce 12.

Tabulka 12: Porovnání výchozích parametrů pacientů léčených SGLT1i a GLP1a

Parametr	**Typ testu**	**p-hodnota**
Věk	Wilcoxonův dvouvýběrový test	0,6146
BMI	Dvouvýběrový t-test	0,3173
HbA1c	Wilcoxonův dvouvýběrový test	0,5762
Pohlaví	Dvouvýběrový test četnosti	0,3261

5.3 Porovnání klinických výstupů pacientů léčených SGLT2 a GLP1

V této části práce budou skupiny pacientů léčených pomocí léčivých přípravků GLP1a a SGLT2i porovnávány z hlediska efektivity. Základním klinickým výstupem pro srovnání efektivity bude snížení hladiny glykovaného hemoglobinu, druhým sledovaným parametrem bude změna hodnoty BMI. Dále je v práci sledován počet pacientů, kterým v průběhu sledovaného období byla změněna léčba.

5.3.1 Porovnání změny hladiny glykovaného hemoglobinu

U každého sledovaného pacienta byly zaznamenány 3 hladiny glykovaného hemoglobinu. První záznam je hladina HbA1c ze dne indikace a nasazení sledované léčby SGLT2i a GLP1a, druhá po půl roce léčby a poslední záznam je po roce léčby sledovanými antidiabetiky. V prvním půlroce léčby došlo u většiny pacientů ke snížení

hladiny glykovaného hemoglobinu, u některých i o desítky mmol/mol. Tento výsledek je očekávaný, proože se pro indikaci sledované léčby předpokládá zvýšená hladina HbA1c, dokonce je pro iniciaci léčby pojišťovnou požadovaná hranice 60 mmol/mol.Výsledky změn glykovaného hemoglobinu v průběhu času jsou zaznamenány v tabulce 13.

Tabulka 13: Průměrná počáteční hladina a průměrné změny hladiny HbA1c v čase

Typ léčby	Nasazení*	1.půlrok*	2.půlrok*	celkem za rok*
SGLT2	75,08	-15,76	-0,16	-15,92
GLP1a	72,68	-13,46	0,74	-12,72

** zaokrouhleno na 2 desetinná místa*

Jak je možné vidět z výsledků v tabulce 13, největšího efektu pacienti na obou sledovaných léčbách dosáhli v prvním půlroce užívání léku, kde se hodnoty snížení hladiny glykovaného hemoglobinu téměř rovnají hodnotám snížení za celý rok. V druhém půlroce léčby dosáhli dalšího průměrného snížení pouze pacienti léčeni SGLT2 inhibitory. Hladina glykovaného hemoglobinu u pacientů s léčbou GLP1a v druhém půlroce léčby stoupla průměrně o 0,74 mmol/mol.

U průměrných změn glykovaného hemoglobinu bylo také vyhodnoceno normální rozložení pomocí Shapiro-Wilkova testu normality, hodnoty jsou shrnuté v tabulce 16.

Vzhledem k výsledkům Shapiro-Wilkova testu normality, kde p-hodnoty poukazují na nenormální rozložení HbA1c v obou sledovaných skupinách, a to jak po půl roce léčby, tak po roce léčby, byl proveden Wilcoxonův dvouvýběrový test pro obě sledovaná období, který dle výsledných p-hodnot potvrdil srovnatelnost skupin v období po půl roce léčby i po roce léčby.

Tabulka 14: Porovnání změn hodnot hladiny HbA1c v čase

Léčba	půl roku*	SD*	p-hodnota	Za rok*	SD*	p-hodnota
SGLT2	-15,76	13,4	0,0307	-0,16	8,34	0,00014
GLP1	-13,46	14,77	0,000005	0,74	14,4	0,01361
Wilcoxonův dvouvýběrový test			0,2819			0,8172

** zaokrouhleno na 2 desetinná místa*

5.3.2 Porovnání změny hodnot BMI

Stejně, jako byla zaznamenávána změna glykovaného hemoglobinu u pacientů, byla sledována také hodnota BMI, při iniciaci léčby, po půl roce léčby a po roce léčby. Obě sledované intervence mají předpoklad snižovat hmotnost pacienta, a proto se tento efekt očekává. Jak je shrnuto v tabulce 15, BMI pacientů klesalo kontinuálně v průběhu roku u obou léčených skupin, i když většího efektu bylo dosaženo v průběhu prvního půlroku. Lehce vyšší výchozí hodnotu BMI měli pacienti léčení GLP1 agonisty, ale zase dosáhli během roku vyššího snížení BMI než pacienti léčení SGLT2 inhibitory.

Tabulka 15: Průměrná počáteční hodnota BMI a průměrné změny BMI v čase

Typ léčby	Nasazení*	1.půlrok*	2.půlrok*	Celkem za rok*
SGLT2i	34,42	-0,76	-0,11	-0,87
GLP1a	35,84	-1,03	-0,12	-1,15

* *zaokrouhleno na 2 desetinná místa*

Jednotlivé skupiny byly testované také na normální rozložení pomocí Shapiro-Wilkova testu normality a na základě výsledků, kde změny BMI ve skupině léčené SGLT2 inhibitory vykazovaly normální rozložení, ale změny BMI ve skupině léčené GLP1 agonisty nevykazovaly normální rozdělení, byl pro další testování vybrán Wlcoxonův dvouvýběrový test. Wilcoxonův dvouvýběrový test potvrdil porovnatelnost skupin v parametru BMI v období po půl roce i v období po roce léčby. Výsledky testování jsou shrnuty v tabulce 16.

Tabulka 16: Porovnání změn hodnot hladiny BMI v čase

Léčba	za půl roku*	SD*	p-hodnota	za rok*	SD*	p-hodnota
SGLT2	-0,76	1,26	0,159	-0,11	1,03	0,7816
GLP1	-1,03	1,62	0,0000019	-0,12	1,21	0,02581
Wilcoxonův dvouvýběrový test			0,8846			0,7927

* *zaokrouhleno na 2 desetinná místa*

5.3.3 Srovnání změny indikované léčby

Od indikace sledované léčby v průběhu jednoho roku byla v kontrolních bodech zaznamenávána případná změna léčby v jednotlivých skupinách. Změna léčby zahrnovala

přidání nového léku, odebrání jednoho z užívaných léků nebo změnu dávkování stávajícího léku. Shrnutí počtu změn léčby v jednotlivých léčených skupinách po půl roce a po roce zaznamenává tabulka 17. V obou sledovaných skupinách došlo častěji ke změnám léčby po půl roce léčby. Ve skupině pacientů léčených SGLT2 inhibitory měnilo léčbu po půl roce 32 % pacientů, po roce léčby došlo ke změně u 16 % pacientů. Ve skupině léčené GLP1 agonisty měnilo léčbu po půl roce 18 % pacientů a po roce 14 %. V obou sledovaných skupinách je tedy stejný trend častější změny léčby v první fázi po iniciaci intervenční léčby, což může být dáno tím, že se léčba optimalizuje tak, aby co nejvíce pacientovi vyhovovala. U pacientů léčených SGLT2 inhibitory byl počet změn léčby po roce o polovinu nižší než počet změn po půl roce. U pacientů léčených GLP1 agonisty nebyl pokles tak významný a ani počet změn po půl roce nebyl tak vysoký. To může být dáno celkově vyšším počtem léků ve skupině pacientů léčených GLP1a již při iniciaci léčby.

Tabulka 17: Počty pacientů měnících léčbu v průběhu sledování

	Změna léčby po půl roce		**Změna léčby po roce**	
Léčba	ANO	NE	ANO	NE
SGLT2	16	34	8	42
	32 %	*68 %*	*16 %*	*84 %*
GLP1	9	41	7	43
	18 %	*82 %*	*14 %*	*86 %*

5.4 Analýza nákladů

Ke klinickým datům o pacientech byl k dispozici i záznam o léčbě, kterou pacienti užívají. Kromě sledovaných intervencí GLP1a a SGLT2i měl každý pacient ještě další léčbu, která nasazení sledované léčby předcházela a ke které se sledovaná léčba přidává pro intenzifikaci terapie. Nejčastěji pacienti užívali metformin, dále léky ze skupiny glitazonů, glinidů, inzulinů a DPP4 inhibitorů.

Ke každému z užívaných léčiv byla dohledána maximální úhrada pojišťovny, z té vypočten náklad na tabletu nebo dávku daného léku. Dle dávkování daného pacienta byl vypočten náklad veškeré léčby na den a z toho pak cena takové léčby po dobu sledování pacienta, která byla průměrně rok.

Ve skupině léčené GLP1a činily průměrné roční náklady na léčbu pacienta 30 230 Kč. Průměrné náklady na roční léčbu SGLT2i činily 20 970 Kč. Snížení glykovaného hemoglobinu bylo ve skupině pacientů léčených GLP1a v průměru o 12,72 mmol/mol za rok, zatímco ve skupině pacientů léčených SGLT2i došlo k průměrnému snížení o 15,92

mmol/mol HbA1c. Dalším efektem, který bylo možné vyhodnotit je BMI, které bylo u pacientů také zaznamenáno ve třech hodnotách, a sice při iniciaci léčby při kontrole po půl roce a při kontrole po roce léčby. Shrnutí nákladů a efektu je v tabulce 18 a 19.

Tabulka 18: Náklady a efekt léčby SGLT2i a GLP1a na HbA1c

	SGLT2i	**GLP1a**
Průměrné roční náklady	20 970 Kč	30 230 Kč
Průměrné snížení HbA1c za rok	15,92 mmol/mol	12,72 mmol/mol

Tabulka 19: Náklady a efekt léčby SGLT2i a GLP1a na BMI

	SGLT2i	**GLP1a**
Průměrné roční náklady	20 970 Kč	30 230 Kč
Průměrné snížení BMI za rok	0,87 Kg/ m^2	1,15 Kg/ m^2

Ze získaných dat vyplývá, že léčba SGLT2i je variantou s větším efektem na HbA1c při nižších nákladech než léčba GLP1a. Z průměrných hodnot nákladů vyplývá, že levnější léčba je zároveň efektivnější, a proto by nebylo nutné počítat ukazatel ICER. Robustnost výsledků hodnoty ICER bude v tomto případě hodnocena pomocí analýzy citlivosti.

V případě BMI jako ukazatele efektu je situace jiná. SGLT2 inhibitory mají při nižších nákladech také nižší efekt na snížení BMI. GLP1 agonista dosahují většího efektu na snížení BMI, ale při vyšších nákladech, není tedy nutno počítat výslednou hodnotu ICER. Pokud bychom se rozhodovali z pohledu BMI, bylo by nutné znát hranici ochoty platit (stejná situace by platila i pro HbA1c, pokud bychom se museli rozhodovat podle hodnoty ICER).

S náklady z perspektivy plátce souvisí také náklady na výkony vykázané lékařem. U vzorku pacientů z každé skupiny byly zaznamenány také výkony vykázané za rok od nasazení léčebné intervence. Sledoval se počet kontrol u lékaře, které proběhly osobně, počet kontrol, které proběhly distanční formou a také počty žádanek na laboratorní vyšetření, popřípadě vyšetření u jiných specialistů, na které mají pacienti s diabetem nárok, jako je například oční lékař, nebo proužky a lancety pro potřeby domácí monitorace hladiny glykémie v krvi.

Tyto hodnoty shrnuje tabulka 20. Každý výkon má přiřazenou bodovou hodnotu, podle které se počítá cena výkonu. Za každý bod proplatí pojišťovna lékaři určitou částku dle aktuální úhradové vyhlášky.

Co se týká osobních návštěv diabetologa, byly v obou sledovaných skupinách vykazované téměř stejné výkony. Výkony s nejvyšší bodovou hodnotou byly vždy stejné např. výkon číslo 13022 – Cílené vyšetření diabetologem, ohodnoceno 419 body. Dalším výkonem, který je vykazován na každé kontrole je výkon číslo 13051 – Cílená edukace diabetika, ohodnocen 445 body.

V ordinacích, kde mají k dispozici přístroj na měření hladiny glykovaného hemoglobinu je vykazován výkon 01445 – Stanovení glykovaného hemoglobinu HbA1c v ambulanci, ohodnocen 159 body. V tomto se mohou jednotlivé ambulance lišit, protože není povinností lékaře mít v ambulanci přístroj pro měření glykovaného hemoglobinu.

Jak můžeme vidět v tabulce 22, rozdíl vykázaných výkonů mezi skupinami tvoří zejména počet distančních kontaktů s lékařem, kterých bylo podstatně více ve skupině pacientů léčených GLP1 agonisty. Průměr osobních setkání byl v obou skupinách v průměru stejný, 4,67 návštěvy za rok.

U distančních kontaktů byl průměr ve skupině pacientů léčených SGLT2i 3,33 telefonické návštěvy za rok, u pacientů léčených GLP1a byl průměr 10,33 telefonické návštěvy za rok. Telefonická konzultace je vykazována kódem 09513 – Telefonická konzultace lékaře s pacientem je ohodnocena 87 body. Tento kód byl zaveden 12.10.2020 v době pandemie Covid-19 a jeho platnost stále trvá (36). Při započtení nákladů na výkony by, dle sledovaného vzorku pacientů, náklady na léčbu pacientů léčených GLP1a ještě stouply. Mezi distančními kontakty figuroval také výkon 09616 – Distanční konzultace zdravotního stavu ambulantním specialistou u pacienta se závažným chronickým onemocněním, ohodnocen 234 body, což je podstatně více než u klasické telefonické konzultace. Tento kód platil od 5.10.2020, tedy v době pandemie Covid-19 a dnes již není platný (37). Problematika nákladů na výkony je i s ohledem na pandemii Covid-19 složitá a bude dále rozebrána v diskusi.

Tabulka 20: Počty kontaktů pacienta s lékařem léčených SGLT2i a GLP1a

	GLP1a			SGLT2i		
Parametr	**Pacient 1**	**Pacient 2**	**Pacient 3**	**Pacient 4**	**Pacient 5**	**Pacient 6**
Počet osobních návštěv	5	5	4	6	3	5
Počet distančních kontaktů	9	11	11	1	5	4
Laboratoř	3	3	2	4	3	1
Proužky	1	2	0	1	0	0
Lancety	0	1	0	0	0	0
Oční	1	0	0	0	1	0
Návštěvy celkem	14	16	15	7	8	9
Průměr návštěv		15			8	
Průměr osobních návštěv		4,67			4,67	
Průměr distančních kontaktů		10,33			3,33	

5.5 Výsledky analýzy nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity hodnotí poměr mezi náklady na sledovanou intervenci a efektem, který přináší. Získané průměrné hodnoty nákladů a efektů jednotlivých intervencí jsou dosazeny do vzorce z kapitoly Metody této práce.

5.5.1 Analýza nákladové efektivity pro HbA1c

Jak je prezentováno v části práce 5.1 byl pro každého pacienta spočítán rozdíl glykovaného hemoglobinu na počátku léčby, před nasazením sledovaných intervencí, a po roce léčby. Jako efekt byl v práci uvažována změna glykovaného hemoglobinu po roce sledování pacientů. Pro obě skupiny sledovaných intervencí byl taktéž (viz kapitola 5.2) vypočten průměrný roční náklad. Výsledek základního scénáře CEA je v tabulce 21.

Tabulka 21: Výsledek CEA pro HbA1c

Intervence	Náklady (Kč/rok)	Efekt (HbA1c mmol/mol)	CEA
SGLT2i	20 970	15,92	1 317,21
GLP1a	30 230	12,72	2 376,57

Jak můžeme v tabulce vidět, tak náklady na jednotku efektu jsou vyšší pro léčivý přípravek GLP1a. Z tabulky taktéž vidíme, že léčba pomocí GLP1a je oproti SGLT2i nákladnější a přináší méně efektů. V tomto případě není nutné provádět inkrementální analýzu, avšak z důvodů provedení analýzy citlivosti, kde bude hodnocena robustnost výsledků je ICER počítán.

5.5.2 Analýza nákladové efektivity pro BMI

Základní scénář CEA byl vypočítán také pro BMI jako ukazatel efektu, výsledky jsou v tabulce 22. Stejně jako u HbA1c je jako efekt použita změna hodnoty BMI po roce léčby.

Tabulka 22: Výsledek CEA pro BMI

Intervence	Náklady (Kč/rok)	Efekt (BMI Kg/ m^2)	CEA
SGLT2i	20 970	0,87	24 103,45
GLP1a	30 230	1,15	26 286,96

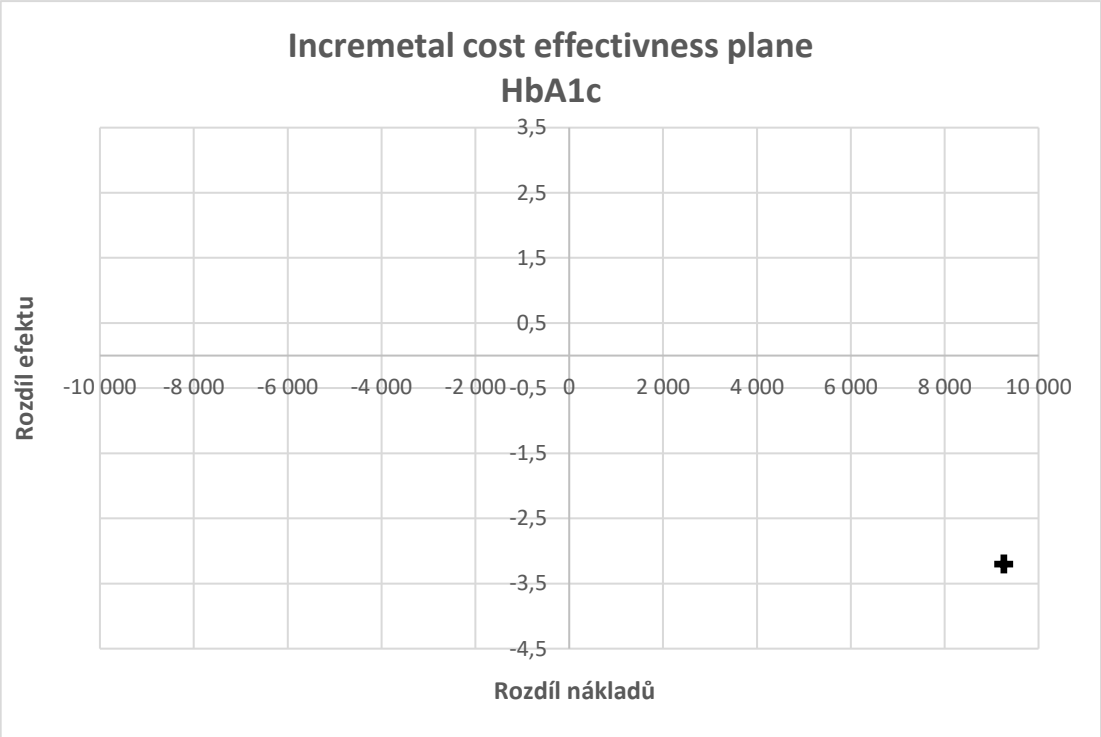
CEA i v případě BMI vykazuje vyšší náklad na jednotku efektu pro léčbu GLP1 agonisty. Stejně jako v případě glykovaného hemoglobinu, je dále vypočtena inkrementální analýza pro potřeby analýzy citlivosti.

5.5.3 Výpočet inkrementálních nákladů ICER pro HbA1c

Z průměrných hodnot nákladů a efektu HbA1c vyplývá, že levnější léčba je zároveň efektivnější, jak již bylo zmíněno nebylo by tedy nutné ICER počítat. Výpočet ICER bude v tomto případě sloužit pro potřeby analýzy citlivosti. Pro výpočet poměru inkrementálních nákladů a přínosů (ICER) byly použity průměrné hodnoty nákladů za léčbu jednotlivými intervencemi SGLT2i a GLP1a. Ty byly dosazeny do vzorce uvedeného v kapitole Metody této práce. Po dosazení do vzorce byla získána hodnota ICER -2 894 Kč. Hodnoty pro výpočet ICER jsou v tabulce 23. Pokud bychom výsledek výpočtu nanášeli do grafu *Incremetal cost effectivness plane*, nacházel by se v pravém dolním kvadrantu, který značí léčbu efektivnější a zároveň méně nákladnou, tedy dominantní (viz obrázek 5.1).

Tabulka 23: Výsledná hodnota ICER pro HbA1c

Intervence	Náklady (Kč/rok)	Efekt (HbA1c mmol/mol)	ICER
SGLT2i	20 970	15,92	-2 894
GLP1a	30 230	12,72	



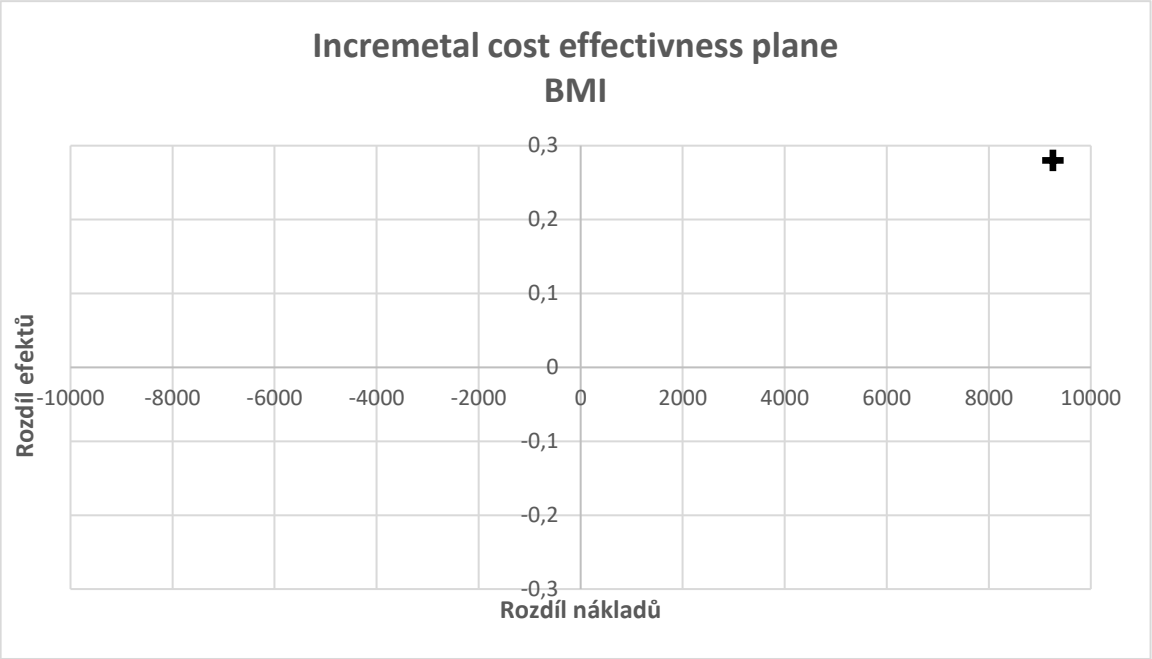
Obrázek 6: Incremental cost effectivness plane pro HbA1c

5.5.4 Výpočet inkrementálních nákladů ICER pro BMI

Průměrné hodnoty efektu léčby na BMI ukazují vyšší celkový efekt za rok pro léčbu GLP1a za cenu vyšších nákladů, než pro léčbu SGLT2. Pro výpočet ICER byly použity tyto průměrné hodnoty. Po dosazení průměrných hodnot do vzorce pro výpočet ICER, který je uveden v kapitole Metody. Tabulka 24 shrnuje hodnoty pro výpočet ICER. Hodnota ICER pro BMI je –33 071 Kč na jednotku efektu (snížení BMI o jednotku). a obrázku 7 je zobrazena pozice výsledku ICER na *Incremental cost effectivness plane* grafu.

Tabulka 24: Výsledná hodnota ICER pro BMI

Intervence	Náklady (Kč/rok)	Efekt (BMI Kg/ m^2)	ICER (Kč)
SGLT2i	20 970	0,87	-33 071
GLP1a	30 230	1,15	



Obrázek 7: Incremental cost effectivness plane pro BMI

5.6 Analýza citlivosti

V rámci analýzy citlivosti byly provedena jednocestná deterministická analýza citlivosti a probabilistická analýza citlivosti. V rámci analýzy byla zkoumána robustnost výsledků ICER na změnu vstupních parametrů:

- náklady na léčbu SGLT2i,
- náklady na léčbu GLP1a
- efekt terapie SGLT2i,
- efekt terapie GLP1a.

5.6.1 Jednocestná deterministická analýza citlivosti

Dle doporučení ČFES byly vstupní data měně v rozmezí plus mínus 20 %. Protože na základě retrospektivního sběru dat můžeme spočítat 95 % intervaly spolehlivosti, tak jsou výsledky prezentovány i pro tuto změnu.

V následující tabulce můžeme vidět v jakých rozmezích jsme měnili jednotlivé parametry. Tabulka znázorňuje hodnotu použitou v základním scénáři, dolní uvažovanou mez a horní uvažovanou mez pro parametr HbA1c.

Tabulka 25: Vstupní hodnoty jednocestné deterministické analýzy citlivosti

Parametr	**Základní scénář**	**Dolní mez**	**Horní mez**
Náklady na léčbu SGLT2i	20 970	16 776	25 164
Náklady na léčbu GLP1a	30 230	24 184	36 276
Efekt terapie SGLT2i	0,87	0,70	1,04
Efekt terapie GLP1a	1,15	0,92	1,38

Následující tabulka uvádí přehled výsledků z jednocestné analýzy citlivosti pro parametr HbA1c, když jsme měnili jednotlivé parametry v rozmezí ± 20 %.

Tabulka 26: Výsledné hodnoty jednocestné deterministické analýzy citlivosti

Parametr	**Základní scénář**	**Dolní mez**	**Horní mez**
Náklady na léčbu SGLT2i	-2 894	-4 204	-1 583
Náklady na léčbu GLP1a	-2 894	-1 004	-4 783
Efekt terapie SGLT2i	-2 894	-578 750	-1 451
Efekt terapie GLP1a	-2 894	-1 612	-14 116

V tabulce můžeme vidět, že ani v jednom případě se ICER nezměnil výslednou hodnotu na kladné číslo. Ve všech případech byla léčba GLP1a nákladnější a méně efektivní terapii. Nejmenší rozdíly byly při změně velikosti efektu, kdy při snížení efektu SGLT2i o 20 % se dostáváme na hodnotu 12,74 a GLP1a má 12,72. Podobná situace je při zvýšení efektu GLP1a o 20 %, kdy se dostáváme na hodnotu 15,26 a SGLT2i má 15,92. Proto v těchto případech je největší záporná hodnota ICER, protože dělíme velmi malým rozdílem efektů.

V následující tabulce můžeme vidět v jakých rozmezích jsme měnili jednotlivé parametry BMI. Tabulka znázorňuje hodnotu použitou v základním scénáři, dolní uvažovanou mez a horní uvažovanou mez.

Tabulka 27: Vstupní hodnoty jednocestné deterministické analýzy citlivosti

Parametr	Základní scénář	Dolní mez	Horní mez
Náklady na léčbu SGLT2i	20 970	16 776	25 164
Náklady na léčbu GLP1a	30 230	24 184	36 276
Efekt terapie SGLT2i	15,92	12,74	19,10
Efekt terapie GLP1a	12,72	10,18	15,26

Následující tabulka uvádí přehled výsledků z jednocestné analýzy citlivosti, když jsme měnili jednotlivé parametry v rozmezí ± 20 %.

Tabulka 28: Výsledné hodnoty jednocestné deterministické analýzy citlivosti

Parametr	Základní scénář	Dolní mez	Horní mez
Náklady na léčbu SGLT2i	33 071	48 050	18 093
Náklady na léčbu GLP1a	33 071	11 479	56 664
Efekt terapie SGLT2i	33 071	20 578	84 182
Efekt terapie GLP1a	33 071	185 200	18 157

V tabulce můžeme vidět, že ani v jednom případě se ICER nezměnil výslednou hodnotu na zápornou hodnotu. Ve všech případech byla léčba GLP1a nákladnější a více efektivní terapii.

5.6.2 Probabilistická analýza citlivosti

V rámci probabilistické analýzy citlivosti bylo provedeno 1000 výpočtů výsledné hodnoty ICER, které byly následně zaneseny do grafu Incremetal cost effectivness plane. Dále byla spočítána základní popisná statistika ve formě průměru, směrodatné odchylky a 95 % intervalu spolehlivosti. K jednotlivým iteracím výpočtu bylo určeno, v jakém kvadrantu grafu se výsledek nachází a výsledky jsou dále prezentovány jako procentuální zastoupení bodů v jednotlivých kvadrantech.

Změna v hodnotě glykovaného hemoglobinu

Vstupní data pro probabilistickou analýzu citlivosti byly určena na podkladě získaných retrospektivních dat. Pomocí programu R (RStudio) za využití balíčku funkcí „fitdistrplus“ bylo identifikováno nejvhodnější rozdělení pro změnu v hodnotě glykovaného hemoglobinu a nejvhodnější rozdělení pro náklady na léčbu pacientů.

Tabulka 29: Vstupní parametry probabilistické analýzy citlivosti HbA1c

Vstupní parametr	**Rozdělení pravděpodobnosti**	**Parametry rozdělení**
Náklady na léčbu SGLT2i	Logaritmocko – normální	Meanlog = 9,90 sdlog = 0,31
Náklady na léčbu GLP1a	Logaritmocko – normální	Meanlog = 10,19 sdlog = 0,51
Efekt terapie SGLT2i	Logaritmicko – logistické	Location = 14,72 Scale= 7,43
Efekt terapie GLP1a	Logaritmicko – logistické	Location = 11,93 Scale= 9,61

Následující tabulka prezentuje základní výsledky z 1000 iterací výpočtu jednotlivých parametrů. Výsledky jsou prezentovány ve formě průměru a směrodatné odchylky.

Tabulka 30: Výsledky probabilistické analýzy citlivosti HbA1c

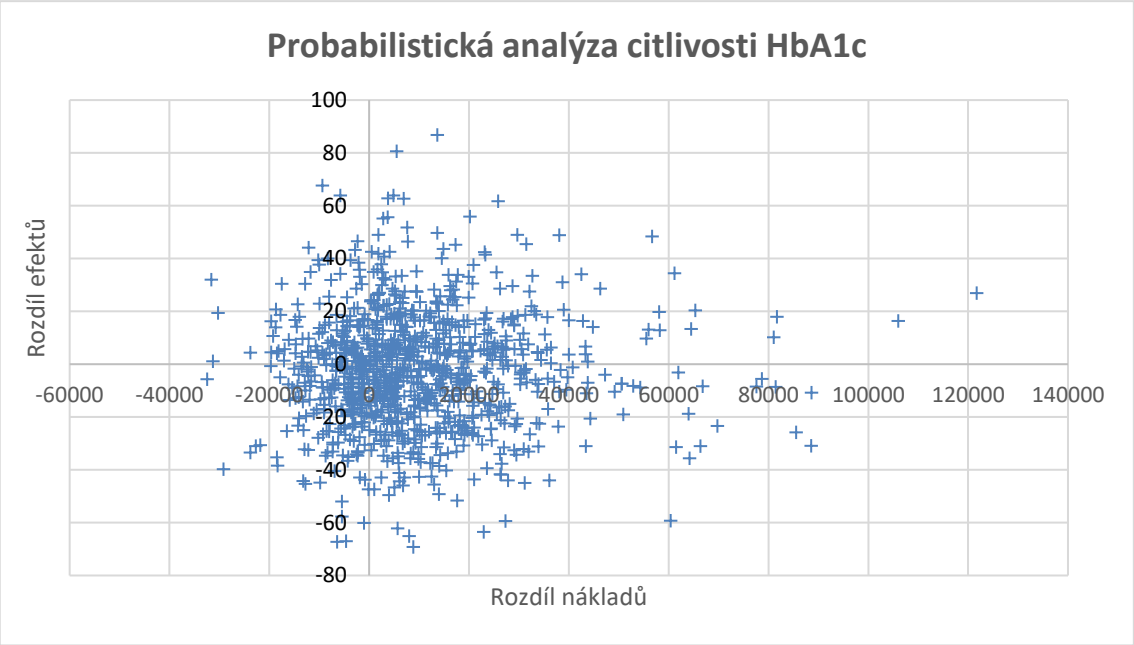
Parametr	**Průměr**	**SD**
Náklady na léčbu SGLT2i	20 794	6 422
Náklady na léčbu GLP1a	30 198	16 288
Efekt terapie SGLT2i	14,48	13,17
Efekt terapie GLP1a	11,97	17,89

Pro každou iteraci byl spočítána hodnota ICER. Průměrná hodnota ICER je 492 Kč na změnu jednotky glykovaného hemoglobinu se směrodatnou odchylkou 21 638. Zde si můžeme všimnou velké variability výsledků. Maximální hodnota ICER z 1000 iterací

byla na hodnotě 655 387 a minimální hodnota -80 250. Avšak zde není vidět v jakém kvadrantu se výsledek ICER nachází.

Pokud počítáme ICER z průměrných hodnot, tak nám vychází hodnota -3747, která je blízká hodnotě ze základního scénáře.

Výsledky jednotlivých iterací pro HbA1c jsou zobrazeny v grafu *Incremetal cost effectivness plane* na obrázku č. 8.



Obrázek 8: Probabilistická analýza pro HbA1c v grafu *Incremental cost effectivness plane*

Při analýze, kolik bodů se nachází, v jakém kvadrantu nákladové efektivity bylo zjištěno, že v dolním levém kvadrantu se nachází 17,20 % výsledků (172 iterací), v horním levém kvadrantu 12,70 % výsledků (127 iterací), v pravém horním kvadrantu se nachází 31,70 % výsledků (371 iterací) a v levém dolním kvadrantu 38,40 % výsledků (384 iterací). Můžeme tak vidět, že výsledky probabilistické analýzy citlivosti jsou velmi variabilní a robustnost našich závěrů není silná. Ve 12,70 % byla intervence GLP1a dominantní intervencí oproti 38,40 % dominantních výsledků u SGLT2i. U pravého dolního a levého horního kvadrantu naše rozhodnutí o nákladové efektivitě záleží na stanovené ochotě platit (WTP).

Pro tento typ efektu není standardizovaná hodnota WTP, tudíž je nutné ji stanovit individuálně dle potřeba toho kdo činí rozhodnutí.

Změna hodnoty BMI

V následující tabulce jsou uvedeny používané rozdělení pravděpodobnosti pro probabilistickou analýzu citlivosti při uvažování efektu změna BMI.

Tabulka 31: Vstupní parametry probabilistické analýzy citlivosti HbA1c

Vstupní parametr	**Rozdělení pravděpodobnosti**	**Parametry rozdělení**
Náklady na léčbu SGLT2i	Logaritmocko – normální	Meanlog = 9,90 sdlog = 0,31
Náklady na léčbu GLP1a	Logaritmocko – normální	Meanlog = 10,19 sdlog = 0,51
Efekt terapie SGLT2i	Logaritmicko – logistické	Location = 0,81 Scale= 0,93
Efekt terapie GLP1a	Logaritmicko – logistické	Location = 1,09 Scale= 1,12

Následující tabulka prezentuje základní výsledky z 1000 iterací výpočtu jednotlivých parametrů. Výsledky jsou prezentovány ve formě průměru a směrodatné odchylky.

Tabulka 32: Výsledky probabilistické analýzy citlivosti HbA1c

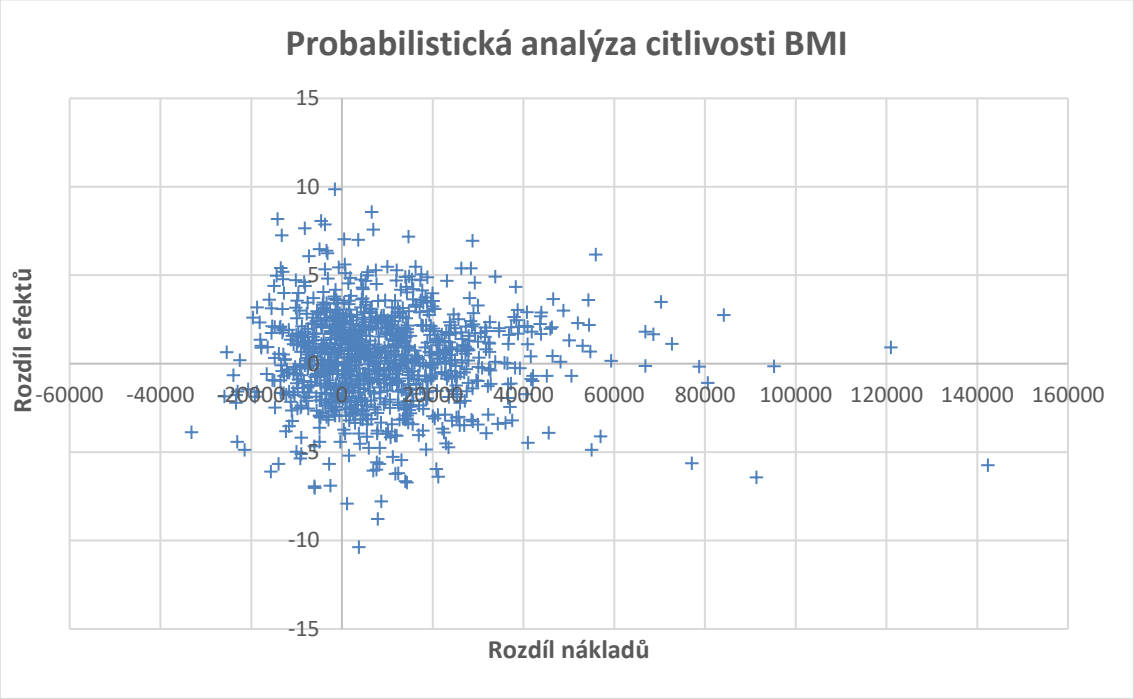
Parametr	**Průměr**	**SD**
Náklady na léčbu SGLT2i	20 833	6 495
Náklady na léčbu GLP1a	29 783	16 277.
Efekt terapie SGLT2i	0,84	1,59
Efekt terapie GLP1a	1,11	2,02

Pro každou iteraci byl spočítána hodnota ICER. Průměrná hodnota ICER je 5 391 Kč na změnu jednotky glykovaného hemoglobinu se směrodatnou odchylkou 210 182. Zde si můžeme všimnou velké variability výsledků. Maximální hodnota ICER z 1000 iterací

byla na hodnotě 4 505 060 a minimální hodnota -2 469 998. Avšak zde není vidět v jakém kvadrantu se výsledek ICER nachází.

Pokud počítáme ICER z průměrných hodnota, tak nám vychází hodnota 33 148, která je prakticky shodná s hodnotou ze základního scénáře.

Výsledky jednotlivých iterací pro HbA1c jsou zobrazeny v grafu Incremetal cost effectivness plane na obrázku č. X.



Obrázek 9: Probabilistická analýza pro BMI v grafu *Incremental cost effectivness plane*

Při analýze, kolik bodů se nachází, v jakém kvadrantu nákladové efektivity bylo zjištěno, že v dolním levém kvadrantu se nachází 14,30 % výsledků (143 iterací), v horním levém kvadrantu 17,30 % výsledků (173 iterací), v pravém horním kvadrantu se nachází 38,60 % výsledků (386 iterací) a v levém dolním kvadrantu 29,80 % výsledků (298 iterací). Můžeme tak vidět, že výsledky probabilistické analýzy citlivosti jsou velmi variabilní a robustnost našich závěrů není silná. V 17,30 % byla intervence GLP1a dominantní intervencí oproti 29,80 % dominantních výsledků u SGLT2i. U pravého dolního a levého horního kvadrantu naše rozhodnutí o nákladové efektivitě záleží na stanovené ochotě platit (WTP). V pravém horním kvadrantu se nacházelo nejvíce výsledků, konkrétně 38,60 % výsledků. U těchto výsledků je nutné je porovnat s hladinou WTP, která pro změnu BMI není standardizovaná.

6 Diskuse

Diabetes mellitus 2. typu je civilizačním onemocněním, které je nevyléčitelné a progresivní. V pozdních fázích nemoci navíc přicházejí komplikace související se zvýšenou hladinou glykémie jako jsou neuropatie, mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace. Prevalence nemoci celosvětově stoupá, a do budoucna bude pacientů s touto chorobou přibývat. V současné době jsou na trhu k dispozici moderní léky, které kromě kompenzace diabetu přináší pacientům benefity ve formě kardioprotektivity a renoprotektivity a umožňují jim tak déle žít kvalitní život. Taková léčba je ale nákladnější než léčiva starší. Léčba pacientů s diabetem tak představuje celospolečenskou zátěž a je potřeba se zabývat náklady s léčbou spojenými.

Tato diplomová práce se zabývá porovnáním nákladové efektivity dvou moderních léčiv na diabetes 2. typu, která jsou v lékařské praxi stále více používána. Jedná se o SGLT2 inhibitory a GLP1 agonista.

Na základě provedené literární rešerše lze tvrdit, že nákladová efektivita těchto dvou typů léčby diabetu 2 typu byla z hlediska nákladové efektivity porovnávána v zahraničí. Metodika studií je různá. Z celkem 7 vybraných studií byla ve čtyřech provedena CEA, vždy v kombinaci s metodou modelování. Například ve studii Martíneze (2020) byla provedena CEA na celoživotní léčbu pacienta, a kromě přímých nákladů na léčbu byl sledován i vznik komplikací v průběhu léčby. Vývoj léčby byl naprojektován pomocí softwaru IQVIA CORE Diabetes model a pro výskyt komplikací byl použit Markovovův model. Vstupní data pro tuto studii byla převzata z literatury. Podobně autoři postupovali v dalších studiích. Cai (2019) sledoval nákladovou efektivitu na Čínské populaci, také z hlediska celoživotní léčby a z dat, která byla získána z meta-analýzy, podobně jako Ramos (2020). mezi vybranými studiemi byly i ty, které hodnotily nákladovou efektivitu z krátkodobého hlediska. Hung (2020) hodnotila nákladovou efektivitu v horizontu 3 let, data do studie byla převzata z literatury. Pouze dvě studie Singhala (2019) a Norhammar (2019) vycházely z reálných dat pacientů, tak zvaná real-world studie. Pro tuto diplomovou práci byl vybrán podobný design. Studie, které by se zabývaly nákladovou efektivitou SGLT2i a GLP1a v českém prostředí se nepodařilo dohledat.

Sběr dat pro analýzu nákladové efektivity léčby diabetu SGLT2 inhibitory a GLP1 agonisty probíhal ve čtyřech zařízeních ambulantních specialistů v Praze, ENDODIAB s.r.o., IDE s.r.o., DIAINMED s.r.o. a Diabetologie Praha – MUDr. Barbora Diepoltová. Byla získána anonymizovaná klinická data 100 pacientů léčených sledovanou léčbou po dobu alespoň jednoho roku. Jako jednotka efektu byla i v této diplomové práci určena hladina glykovaného hemoglobinu. Velikost souboru pacientů, kteří byli sledováni není tak velký, jako ve výše zmiňovaných studiích. Důvodem je složitější dostupnost

anonymizovaných dat. Autoři studií měli k dispozici data z místních státních zdravotních registrů, kde jsou všechny potřebné záznamy o pacientech. V České republice zatím takový registr není. Připravuje se Národní diabetologický registr, který je spravován Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Tato data budou zahrnovat široké spektrum informací, jako například preskripci léků, vykázané výkony v ambulantní péči, vydané poukazy na vyšetření, poukazy na zdravotní prostředky, ale také informace o vyšetřeních a jejich výsledcích, které budou zahrnovat i hladinu glykovaného hemoglobinu a jiné. Data z registru ale zatím nejsou dostupná. Nicméně do budoucna by tento registr mohl být užitečným nástrojem pro zpracování podobných studií, jaké mají v zahraničí.

Pro zhodnocení klinického efektu byl vybrán jako primární ukazatel hladina glykovaného hemoglobinu. Volba efektu byla založena na klinických studiích, které jsou shrnuty v tabulce 4 této práce. Dalším důvodem byla praxe v Českém zdravotním systému, kde je hladina glykovaného hemoglobinu ukazatelem kompenzace diabetu a preskripce a úhrada některých, zejména moderních, antidiabetik je omezena určitou hladinou glykovaného hemoglobinu, kterou zdravotní pojišťovny omezují úhradu daného léku. Například v případě SGLT2 inhibitorů je tato hranice stanovena hladinou HbA1c 60 mmol/mol. Dalším ukazatelem efektu v této práci je BMI. Bylo rozhodnuto o zanalyzování nákladové efektivity sledovaných intervencí, kde je jako efekt uvažováno BMI. Toto rozhodnutí vychází z prokázaných účinků sledovaných intervencí na hmotnost pacienta, kde obě sledované léčby mají v tomto směru příznivý vliv (14) (15), (38), (39). Oba ukazatele byly u sledovaných pacientů zaznamenávány ve stejných intervalech, i proto byly hodnoceny oba efekty. Přesto hlavním ukazatelem efektu, který je primárně hodnocen v této práci je hladina glykovaného hemoglobinu.

Zaznamenány byly celkem tři hodnoty HbA1c a BMI, při iniciaci léčby, po půl roce léčby a po roce léčby. Celková průměrná doba sledovaní je 376 dní. Singhala (2019) uvádí sledování pacientů také po dobu jednoho roku, ale intervaly kontrol byly kratší, každé 3 měsíce. V této studii není sledován vliv léčby na BMI. Cai (2019) také nesleduje BMI, ale namísto toho sleduje vliv léčby na hmotnost.

Z hlediska nákladů na farmakologickou léčbu byla do nákladové analýzy kromě léčby SGLT2i a GLP1a zahrnuta i léčba, která předchází iniciaci sledované léčby a je s ní pak dále užívána. Jak bylo již řečeno, SGLT2i a GLP1a jsou lékem druhé volby v léčbě diabetu a jejich iniciaci obvykle předchází léčba metforminem. Většina sledovaných pacientů tedy užívala v průběhu sledování minimálně 2 léky (54 % pacientů na SGLT2i, 38 % pacientů na GLP1a), ale i 3 a více léků. Tento postup byl zvolen, aby byly zanalyzované reálné náklady tak, jak skutečně fungují v praxi. Do nákladových analýz vstupovaly jako ceny maximální úhrady pojišťovny. V některých studiích se porovnávala léčba SGLT2i a GLP1a v monoterapii, například Singhala (2019), kde probíhalo sledování Americké populace, kde si léčbu hradí pacienti sami. Martínez (2020) v

dlouhodobém modelu uvádí nejprve monoterapii po dobu 3 let, kdy se předpokládá nutnost intensifikace léčby insulinem. Podobně jako Cai (2019) kde je intensifikace dosaženo přidáním perorálních antidiabetik.

Sledování nákladů na nefarmakologickou léčbu, jako jsou výkony lékařů, případné hospitalizace pacientů, vznik a léčba komplikací spojených s diabetem, zahrnují studie, které analyzují náklady v dlouhodobém horizontu a pracují s modelem Norhammar (2019), Cai (2019), Martínez (2019). Studie hodnotící efekt léčby z krátkodobého horizontu se problematice nákladů na výkony nevěnují. V této práci je nákladům na výkony věnována pozornost, nicméně nejsou zahrnuté ve výsledné CEA. Vyčíslení ročních nákladů za výkony ke všem sledovaným pacientům přesahuje svým rozsahem diplomovou práci. Ze vzorku pacientů, u kterých byly výkony zaznamenány vyplývá, že vykazované výkony při osobních návštěvách lékaře jsou nezávislé na typu léčby pacienta. Mohou být ovlivněny přístrojovým vybavením konkrétní ordinace a možností dělat určitá vyšetření, jako například měření hladiny HbA1c. Vykazování takových výkonů je pak odlišné lékař od lékaře. Výsledek by tak nebyl aplikovatelný plošně. Frekvence některých, většinou nákladnějších, výkonů je také omezena zdravotní pojišťovnou, a tak je předem určen maximální možný náklad daného výkonu na rok a pacienta. Data byla navíc sbírána v době trvání pandemie Covid-19, kdy probíhalo více telefonických kontaktů pacientů s lékařem a tyto kontakty byly vykazovány pod kódy, které dnes pozbývají platnosti. Tímto by mohl být následný výpočet nákladů zkreslen a nereflektoval by tak standardní situaci.

Výsledkem této diplomové práce je analýza nákladové efektivity léčby diabetu 2.typu léčbou SGLT2i a GLP1a. Hlavním cílem práce bylo zhodnotit nákladovou efektivitu, kde efektem je hladina HbA1c. Podle výsledků analýzy nákladové efektivity přináší větší efekt za nižší náklady léčba SGLT2 inhibitory. Výsledek inkrementálního poměru nákladu a efektu (ICER) je 2894 Kč a výsledek se nachází v pravém dolním kvadrantu *Incremental cost efectivness plane*. Zajímavé je, že studie, které se věnovaly krátkodobému sledování Singhal (2019) 1 rok, Hung (2020) 3 roky, dospěly ke stejnému výsledku. Zatímco ve studiích, kde byl použit dlouhodobý horizont léčby, se ukázala jako nákladově efektivnější léčba GLP1 agonisty. Tento rozdíl vybízí k další diskusi. Je možné, že GLP1 agonista mají vyšší vstupní náklady na léčbu, ale v čase se náklady na léčbu snižují například nižším výskytem komplikací diabetu v budoucnu, jak uvádí Martínez (2020). K zamyšlení také je, vliv compliance pacientů na jednotlivých léčbách. Nemůže aplikace GLP1 agonisty 1x týdně přispívat k lepší compliance, než každodenní polykání tabletky SGLT2 inhibitoru? U perorální formy podání může pacient snadno zapomenout lék užít. Dalším bodem k zamyšlení je, jakým pacientům je který typ léčby nasazován. Nemůže být mezi pacienty rozdíl v přidružených onemocněních a lécích, které na ně užívají a které pak mají vliv na výši celkových nákladů? V této práci by určitému trendu v tomto směru mohl nasvědčovat fakt, že ve sledovaném souboru pacienti léčeni GLP1a užívali obvykle více léků než pacienti s léčbou SGLT2i.

Dílčím cílem práce byla analýza nákladové efektivity, kde jako efekt bylo určeno BMI pacienta. Výsledkem analýzy byly opět nižší náklady na jednotku efektu pro léčbu SGLT2i. Hodnota ICER

Pro ověření robustnosti výsledků byla vypracována analýza citlivosti, jednocestná deterministická i probabilistická, pro HbA1c i pro BMI jako efekt. V jednocestné analýze citlivosti pro HbA1c byly vstupní parametry měněny vždy o plus mínus 20 %. Výsledkem analýzy ve všech případech byla vyšší nákladovost léčby GLP1a při nižším efektu. V probabilistické analýze citlivosti bylo použito pro vstupní parametry logaritmicko-normální a logaritmicko-logistické rozdělení. Výsledky analýzy byly zaneseny do grafu *Incremental cost effectivness plane,* kam byly zaneseny jednotlivé iterace hodnoty ICER nejvíce iterací se nacházelo v pravém dolním a v pravém horním kvadrantu. Výsledky analýzy citlivosti jsou velice variabilní, závěry sledování tedy nejsou příliš robustní.

Stejný postup byl aplikován i v případě analýzy citlivosti pro BMI. I zde byly výsledky deterministické i probabilistické analýzy citlivosti velice variabilní a závěry tedy nepříliš robustní.

Pro větší spolehlivost by bylo vhodné analýzu nákladové efektivity provést na větším souboru pacientů. Možnost získat větší soubor dat by do budoucna mohla v České republice otevřít dostupnost dat z Národního diabetologického registru.

Diplomová práce alespoň částečně reflektuje reálnou praxi léčby diabetu v českých ordinacích a nabízí tak vhled do preskripčních návyků lékařů, což lze považovat za přínos. Jak je zmíněno výše, novou možnost zabývat se dále nákladovou efektivitou SGLT2i a GLP1a v léčbě diabetu mellitu 2. typu, na větším souboru pacientů a možná i s delším horizontem sledovaní, by mohl poskytnout Národní diabetologický registr. Vzhledem k vývoji prevalence nemoci a přibývajícím pacientům bude toto téma stále aktuální.

7 Závěr

Diplomová práce se zabývá analýzou nákladové efektivity léčby diabetu mellitu 2 typu antidiabetickou léčbou ze skupiny SGLT2 inhibitorů a GLP1 agonist. Cílem bylo vypracovat analýzu nákladové efektivity pro tyto typy léčby, porovnat léčbu z hlediska efektivity a určit, která z intervencí je nákladově efektivnější.

Na základě analýzy současného stavu byla jako ukazatel efektu určena hladina glykovaného hemoglobinu. Jako dílčí cíl bylo určeno vypracovat analýzu nákladové efektivity také pro BMI jako ukazatel efektu.

V analýze nákladů byla aplikována perspektiva plátce zdravotní péče, cenou za jednotlivé typy léčby byly stanoveny maximální úhrady pojišťovny. V rámci analýzy nákladů bylo v případě léčby GLP1 agonisty přihlíženo k BMI pacienta, od kterého se v tomto případě odvíjí výše úhrady. Při BMI méně než 30 v případě dulaglutidu a měně než 35 v případě semaglutidu hradí pojišťovna lék v tzv. základní úhradě, zatímco při dosažení uvedených hodnot BMI hradí pojišťovna lék v tzv. Zvýšené úhradě. Rozdíl mezi výší základní a zvýšené úhrady je značný. Sběr klinických dat probíhal celkem ve 4 ambulancích diabetologů v Praze. Získána byla klinická data o 100 pacientech.

Klinický efekt pro glykovaný hemoglobin i pro BMI byl vypočítán jako průměrná změna hodnot po roce léčby a na začátku léčby. K většímu klinickému efektu došlo v případě glykovaného hemoglobinu u léčby SGLT2i, v případě BMI byl větší efekt pozorován u GLP1a. Klinické výstupy jsou statisticky zpracovány.

Byla provedena analýza nákladové efektivity, jak pro HbA1c, tak pro BMI. V obou případech vyšla nákladově efektivnější léčba SGLT2i. Výsledky byly doplněny o analýzu citlivosti, jejíž výsledky byly velice variabilní pro HbA1c i pro BMI, což znamená, že robustnost závěrů není příliš silná. Pro větší robustnost výsledků bylo doporučeno zvětšit analyzovaný soubor.

Z výše uvedeného vyplývá, že zadání práce bylo naplněno a cíle splněny.

Seznam použité literatury

(1) SVAČINA, Štěpán, Petra OVESNÁ, Matyáš KUHN a Martina NOVÁČKOVÁ. *Strategie léčby diabetu 2. typu při selhání léčby metforminem používané českými lékaři nebo v České republice*. 2017, .

(2) *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. [cit. 2021-08-18]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/index.php

(3) Stručný přehled činnosti oboru diabetologie za období 2007-2016. In: *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. ÚZIS: NZIS report č. K/1(08/2017), 2017 [cit. 2021-08-17]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=7795

(4) *International Diabetes Federation: IDF diabetes atlas ninth edition 2019* [online]. 2019 [cit. 2021-08-17]. Dostupné z: https://diabetesatlas.org/en/resources/

(5) FOROUHI, Nita a Nicholas WAREHAM. Epidemiology of diabetes. *Medicine*. 2019, **47**(1), 22-27. ISSN 1357-3039. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.10.004

(6) Péče o nemocné cukrovkou 2012. In: *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. 2013 [cit. 2021-08-20]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/diab2012.pdf

(7) KOCOVÁ, Markéta a Luděk ŠÍDLO. Diabetes Mellitus - hrozba pro jednotlivce i pro celou společnost. *Demografie*. 2014, **56**(2), 160-171.

(8) JENSEN, Morten, Mads KJOLBY, Ole HEJLESEN, Poul JAKOBSEN a Peter VESTERGAARD. *Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users: A Cohort Study of All Danish Users*. 2020. Dostupné z: doi:10.2337/dc19-2535

(9) CAVAIOLA, Tricia a Jeremy PETTUS. Management Of Type 2 Diabetes: Selecting Amongst Available Pharmacological Agents: Selecting Amongst

Available Pharmacological Agents. *Endotext*. MDText.com, Inc, 2017. Dostupné také z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK425702/

(10) SKRHA, Jan. Novinky v lecbe diabetes mellitus 2. typu peroralnimi antidiabetiky. *Medicine for practice*. 2016, **13**(4), 168-170. ISSN 12148687. Dostupné také z: http://dx.doi.org/10.36290/med.2016.036

(11) Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. In: *Česká diabetologická společnost: Sandardy a doporučení* [online]. [cit. 2021-08-22]. Dostupné z: https://www.diab.cz/standardy

(12) ZINMAN, Bernard, Christoph WANNER, John LACHIN et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *Http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720*. Massachusetts Medical Society, 2015, **13**(1), 17-18. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMOA1504720

(13) WIVIOTT, Stephen, Itamar RAZ, Marc BONACA et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *Https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389*. Massachusetts Medical Society, 2018, **380**(4), 347-357. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMOA1812389

(14) NEAL, Bruce, Vlado PERKOVIC, Kenneth MAHAFFEY et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2017, **377**(7), 644-657. Dostupné z: doi:10.1056/nejmoa1611925

(15) PERKOVIC, Vlado, Meg JARDINE, Bruce NEAL et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2019, **380**(24), 2295-2306. Dostupné z: doi:10.1056/nejmoa1811744

(16) MARSO, Steven, Stephen BAIN, Agostino CONSOLI et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2016, **375**(19), 1834-1844. Dostupné z: doi:10.1056/nejmoa1607141

(17) MARSO, SP, GH DANIELS, K BROWN-FRANDSEN a et AL. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016, **375**, 311-322.

(18) LUDVIK, Bernhard, Juan FRÍAS, Francisco TINAHONES et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial: a 24-week, randomised, double-blind,

placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Elsevier, 2018, **6**(5), 370-381. Dostupné z: doi:10.1016/S2213-8587(18)30023-8

(19) BUSE, John, Deborah WEXLER, Apostolos TSAPAS, Peter ROSSING, Geltrude MINGRONE, Chantal MATHIEU, David D'ALESSIO a Melanie DAVIES. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia 2019 63:2*. Springer, 2019, **63**(2), 221-228. Dostupné z: doi:10.1007/S00125-019-05039-W

(20) ZHOU, Xilin, Sundar SHRESTHA, Hui SHAO a Ping ZHANG. Factors Contributing to the Rising National Cost of Glucose-Lowering Medicines for Diabetes During Using the Medical Expenditure Panel Survey, we estimated the change in spending on glucose-lowering medications during. *2396 Diabetes Care*. 2020, **43**. Dostupné z: doi:10.2337/dc19-2273

(21) *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků* [online]. [cit. 2021-08-28]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/

(22) SINGHAL, Mukul, Hiangkiat TAN, Craig COLEMAN, Michelle HAN, Chi NGUYEN a Michael INGHAM. Effectiveness, treatment durability, and treatment costs of canagliflozin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes in the USA. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. BMJ Specialist Journals, 2019, **7**(1), 000704-000704. Dostupné z: doi:10.1136/BMJDRC-2019-000704

(23) GORGOJO-MARTÍNEZ, Juan, Samuel MALKIN, Virginia MARTÍN, Nino HALLÉN a Barnaby HUNT. Assessing the cost-effectiveness of a once-weekly GLP-1 analogue versus an SGLT-2 inhibitor in the Spanish setting: Once-weekly semaglutide versus empagliflozin: Once-weekly semaglutide versus empagliflozin. *Https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1681436*. Taylor & Francis, 2019, **23**(2), 193-203. Dostupné z: doi:10.1080/13696998.2019.1681436

(24) HUNT, Barnaby, Brian HANSEN, Åsa ERICSSON, Klaus KALLENBACH, Sarah ALI, Tam DANG-TAN, Samuel MALKIN a William VALENTINE. Evaluation of the Cost Per Patient Achieving Treatment Targets with Oral Semaglutide: A Short-Term Cost-Effectiveness Analysis in the United States: A Short-Term Cost-Effectiveness Analysis in the United States.

Advances in Therapy 2019 36:12. Springer, 2019, **36**(12), 3483-3493. Dostupné z: doi:10.1007/S12325-019-01125-Y

(25) HUSAIN, Mansoor, Andreas BIRKENFELD, Morten DONSMARK et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118*. Massachusetts Medical Society, 2019, **381**(9), 841-851. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMOA1901118

(26) NORHAMMAR, Anna, Johan BODEGARD, Thomas NYSTRÖM, Marcus THURESSON, Klas RIKNER, David NATHANSON a Jan ERIKSSON. Dapagliflozin vs non-SGLT-2i treatment is associated with lower healthcare costs in type 2 diabetes patients similar to participants in the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study: A nationwide observational study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. John Wiley & Sons, Ltd, 2019, **21**(12), 2651-2659. Dostupné z: doi:10.1111/DOM.13852

(27) CAI, Xiaoling, Lizheng SHI, Wenjia YANG, Shuyan GU, Yingyao CHEN, Lin NIE a Linong JI. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin treatment versus metformin treatment in Chinese population with type 2 diabetes. *Https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1570220*. Taylor & Francis, 2019, **22**(4), 336-343. Dostupné z: doi:10.1080/13696998.2019.1570220

(28) A, Hung, Jois B, Lugo A a Slejko JF. Cost-effectiveness of diabetes treatment sequences to inform step therapy policies. *The American journal of managed care*. Am J Manag Care, 2020, **26**(3), 76-83. Dostupné z: doi:10.37765/AJMC.2020.42639

(29) RAMOS, Mafalda, Michael CUMMINGS, Anastasia USTYUGOVA, Syed RAZA, Shamika SILVA a Mark LAMOTTE. Long-Term Cost-Effectiveness Analyses of Empagliflozin Versus Oral Semaglutide, in Addition to Metformin, for the Treatment of Type 2 Diabetes in the UK. *Diabetes Therapy*. Springer, 2020, **11**(9), 2041-2041. Dostupné z: doi:10.1007/S13300-020-00883-1

(30) *Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky: Ročenky* [online]. [cit. 2021-08-31]. Dostupné z: https://www.vzp.cz/o-nas/dokumenty/rocenky

(31) Mezinárodní klasifikace nemocí. In: *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. [cit. 2021-08-31]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--klasifikace--mezinarodni-klasifikace-nemoci

(32) ROBINSON, R. Cost-effectiveness analysis. *BMJ* [online]. 1993, **307**(6907), 793-795 [cit. 2021-11-22]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.307.6907.793

(33) *CHEERS Checklist Items to include when reporting economic evaluations of health interventions*. Dostupné také z: http://www.ispor.org/TaskForces/EconomicPubGuidelines.asp

(34) *Pracovní skupina pro tvorbu doporučených postupů ČFES.: Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES)*. Praha, 2020.

(35) BORGONOVO, Emanuele a Elmar PLISCHKE. Sensitivity analysis: A review of recent advances: A review of recent advances. *European Journal of Operational Research*. North-Holland, 2016, **248**(3), 869-887. Dostupné z: doi:10.1016/J.EJOR.2015.06.032

(36) MZCR - ministerstvo zdravotnictví České republiky. In: *Seznam zdravotních výkonů* [online]. [cit. 2022-05-10]. Dostupné z: https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/09513

(37) Česká lékařská komora. In: *Vykazování distanční péče* [online]. [cit. 2022-05-10]. Dostupné z: https://www.lkcr.cz/aktuality-322.html?do[loadData]=1&itemKey=cz_100128