

Strukturované podání

Příloha k žádosti o stanovení/změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely předkládané Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv - **KLINICKÁ ČÁST**

Žadatel	Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dánsko	
Léčivý přípravek	WEGOVY	
Léčivá látka	semaglutid	
Hodnocená indikace (stručně)	redukce polymorbidity úpravou tělesné hmotnosti	
Datum vytvoření dokumentu	22. 12. 2025	
Verze dokumentu	1	
Tento dokument obsahuje informaci označenou za obchodní tajemství¹	☒	NE (dokument je veřejný)
	☐	ANO
Podání dle § 39d (vysoce inovativní léčivý přípravek)	☐	ANO
Podání dle § 39da (léčivý přípravek pro vzácné onemocnění)	☐	ANO

¹ Pravidla pro předkládání dokumentů vedených v režimu obchodního tajemství lze nalézt na internetových stránkách v článku ze dne 1. 3. 2017 (Úvodní stránka / Průmysl a organizace/ Léčiva / Ceny a úhrady léčiv / Aktuality pro účastníky / Předkládání dokumentů vedených v režimu...): <https://sukl.gov.cz/aktuality-pro-ucastniky/predkladani-dokumentu-vedenych-v-rezimu-obchodniho-tajemstvi/>

Předkládání odborné dokumentace

Správní řízení o úhradě je v případě nových léčivých přípravků nebo nových indikací (resp. změny stávajících indikací) zahájeno na základě žádosti, kterou Ústav obdrží od žadatele. Každá žádost musí být doprovázena dokumentací tvořenou dostupnou evidencí a plnými zněními publikací s výsledky klinických studií.

Abychom poskytli žadatelům dostatek informací a usnadnili jim práci na přípravě podkladů, shrnujeme v tomto vzorovém dokumentu minimální požadavky, které jsou na odbornou dokumentaci kladeny. Informace o požadavcích vycházejí z platné legislativy - příslušné části šesté zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“) a vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů a lze je rovněž nalézt v postupech SP-CAU-028 a SP-CAU-027(Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity, resp. dopadu na rozpočet) a Postupu klinického hodnocení léčivých přípravků/PZLÚ pro účely úhradové regulace – obecné principy, na internetových stránkách <https://sukl.gov.cz>.

Při používání tohoto vzorového strukturovaného podání se prosím řiďte těmito doporučeními:

- V případě, že budete potřebovat pro lepší přehlednost rozdělit kapitoly na podkapitoly, můžete tak učinit podle vlastního uvážení v nadpisech úrovně 3 a 4 (např. v částech týkajících se údajů o účinnosti). Nevytvářejte však nové kapitoly na úrovni nadpisů 1 a 2.
- Pokud potřebujete vložit obsáhlejší celky (např. metodiku meta-analýz), přiložte je ve zvláštním dokumentu formou přílohy.
- Pokud některá z kapitol není relevantní pro vaše podání, uveďte pouze „Není relevantní“ a stručně zdůvodněte (např. „Ekonomické hodnocení se při zařazení do referenční skupiny nevyžaduje.“; nebo: „Bonifikace ani zvýšená úhrada není požadována.“). Podkapitoly poté není třeba vyplňovat a je možné je odstranit.
- Pokyny, které uvádíme pod nadpisem, jsou určeny pro vaši lepší orientaci v dokumentu a doporučujeme je při vyplňování dané kapitoly smazat. **Celková délka tohoto dokumentu bez příloh by neměla přesáhnout 100 stran.**
- Žádáte-li v jednom řízení o úhradu pro více rozdílných indikací, doporučujeme pro přehlednost předložit tento dokument pro každou samostatnou indikaci (onemocnění) zvlášť.
- Obsahuje-li dokument informace, které považujete za obchodní tajemství, označte je **modrým podbarvením** a nezapomeňte na titulní straně označit „ANO“ u položky obchodního tajemství.

Pro lepší orientaci v textu se označením „přípravek“ rozumí léčivý přípravek (LP) nebo potravinu pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ).

Náležitosti předkládané dokumentace

Před tím, než zašlete své podání Ústavu, se prosím ujistěte, že jsou splněny všechny níže uvedené body.

Veškeré relevantní části tohoto formuláře byly vyplněny podle doporučení uvedeného v předchozí kapitole	☒
Elektronická verze vyplněného formuláře je součástí podání (povolené formáty jsou .doc, .docx, .pdf)	☒
Plná znění všech referencí jsou součástí podání v elektronické podobě, a to včetně sítových meta-analýz a souborů na disku („data on file“)	☒
Farmakoekonomické analýzy byly vypracovány v souladu s metodikami SP-CAU-027 a SP-CAU-028	☒
Farmakoekonomické modely jsou součástí podání	☐

ČÁST A Úvod

A-1 Základní údaje o onemocnění

Obezita je chronické, progredující multifaktoriální neinfekční metabolické, často recidivující onemocnění, charakterizované dysfunkčním a/nebo nadměrným množstvím tělesného tuku a **provázené fyzickými a psychosociálními důsledky, rozvojem řady významných komplikací, polymorbidity a s odrazem v poklesu kvality života.** (GP DP 2023, EASO 2025)

A-1.1 Epidemiologie obezity

V posledních desetiletích postihuje obezita populaci rozvinutých i rozvojových zemí. Nadváhou nebo obezitou trpí více než 1,9 miliardy dospělých osob nad 18 let a 378 miliónů dětí a dospívajících do 19 let. (Hainer V. a kol. 2022)

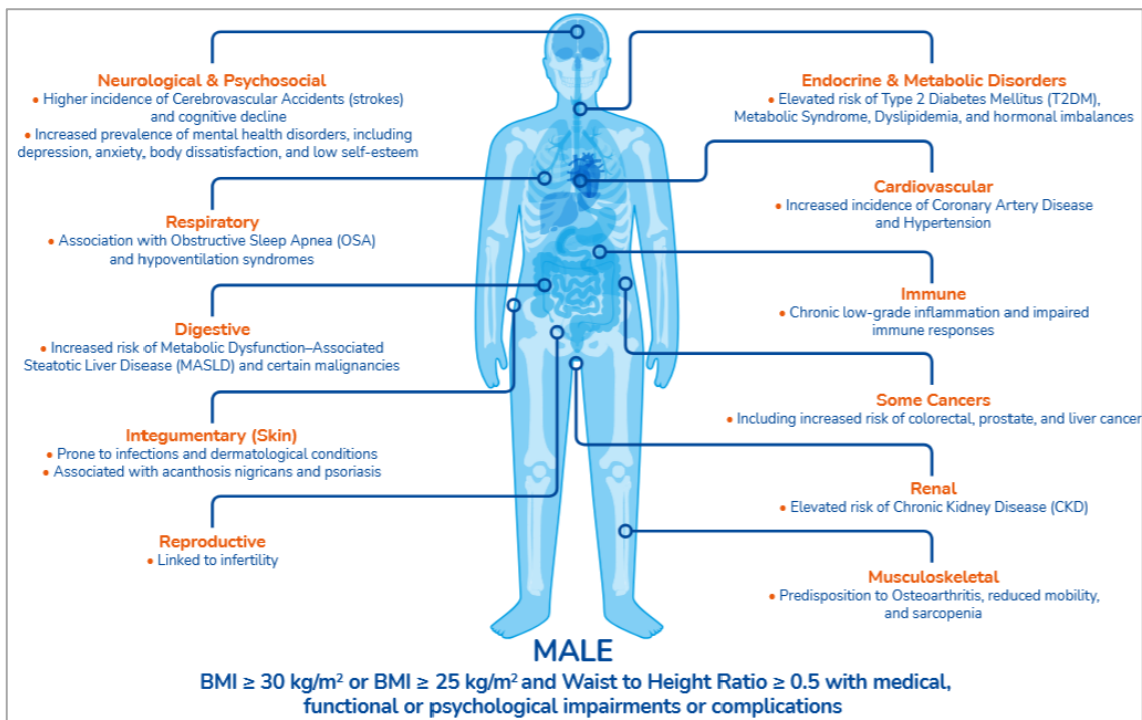
V České republice došlo v posledních 30 letech k minimálně ztrojnásobení prevalence obezity u dospělých. (NKVP 2035) Uvádí se, že mezi dospělými nad 18 let mělo nadváhu 39,1 % a obezitu 19,3 % [v roce 2019 dle EHS (NKVP 2035 Příloha 4)], resp. 38,7 % a 17,8 % (v roce 2022 dle WO), u dětí šlo o 9,6 % a 16,4 % [v roce 2021 dle Procházka et al. (BE FIT 24)], resp. 12 % a 9 % (v roce 2022 dle WO). Podle Národního kardiovaskulárního plánu České republiky na období 2025-2035 **aktuálně trpí v Česku nadváhou nebo obezitou 68,1 % dospělých mužů, 49,2 % žen a celá čtvrtina dětské populace.** (NKVP 2035)

Vysoký podíl obézních je jedním z významných problémů zatěžujících zdravotnický systém. (NKVP 2035 Příloha 4) **Celkové ekonomické dopady** obezity na hrubém domácím produktu (HDP) se v roce 2019 v evropských zemích pohybovaly od 1 % po více než 4 % (4,25 % Bulharsko), **pro Českou republiku** znamenala nadváha a obezita **výdaj 2,48 % HDP**. Pokud bude zachován současný trend, mezi lety 2019 až 2060 se zvýšení ekonomických dopadů predikuje 4násobné (vysoko příjmové země), resp. 12 až 25násobné (nízce až středně příjmové země). (WO)

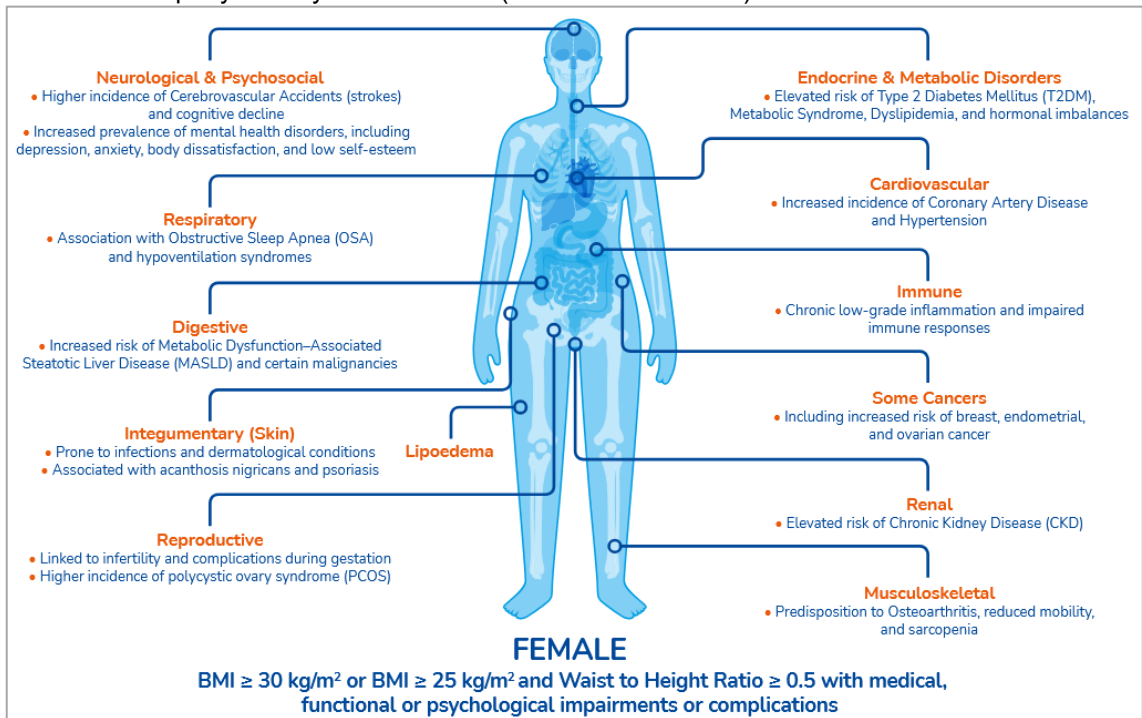
A-1.2 Polymorbidita obezity

Obezita je spojená s přítomností polymorbidity v celém organismu s výrazným dopadem na zdraví jedinců, obrázek 1, 2, 3. Obezita má přímé negativní účinky na fungování jednotlivých orgánů, celého těla, nebo obojího, a tak slouží jako brána k celé řadě nemocí, resp. komplikací. Nemoci, resp. komplikace lze obecně rozdělit do dvou kategorií: ty, které jsou důsledkem změněných a patologických mechanických sil, označované jako „onemocnění tukové hmoty“, a ty, které jsou spojeny s dysregulovanými metabolickými, endokrinními, zánětlivými a imunitními reakcemi, známé jako „nemoc nemocného tuku“. (EASO 2025)

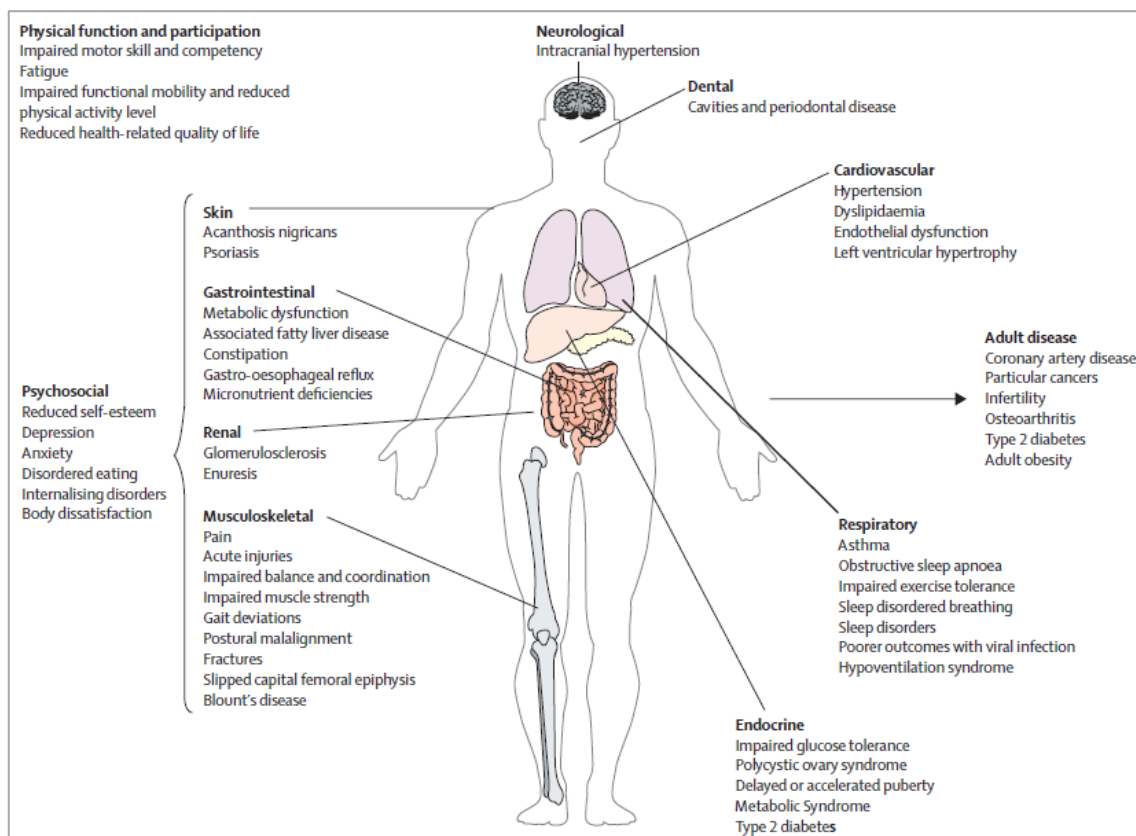
Obrázek 1. Dopady obezity na zdraví mužů (EASO 2025 men)



Obrázek 2. Dopady obezity na zdraví žen (EASO 2025 women)



Obrázek 3. Dopady obezity na zdraví dětí (Jebeile et al. 2022)



Neléčená obezita je klíčovým patofyziologickým faktorem, který významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních a nádorových onemocnění, vzniku a rozvoje diabetu mellitu 2. typu, steatózy jater, demaskuje řadu plicních onemocnění a vede k dalším multiorgánovým a multisystémovým postižením. Obézní trpí i zvýšenou prevalencí gastroezofageálního refluxu, kýly a močové inkontinence. Zvýšená mechanická zátěž vede k postižení kloubů (artróza velkých kloubů, spondylóza). Úrazy bývají těžší, častější jsou komplikace chirurgických výkonů i anestezie. Zásadní je u obezity také negativní ovlivnění psychického stavu a zvýšený výskyt řady psychiatrických onemocnění, zejména depresí. **Obezita zhoršuje kvalitu života, snižuje průcheschopnost, zvyšuje nemocnost a úmrtnost.** (Stanovisko 2021, GP DP 2023) Podle mezinárodních studií se odhaduje **zdravotní zátěž obezity pro celkovou mortalitu na 5 až 15 %, na výskytu nádorových onemocnění od -0,2 do 8 %, pro incidenci kardiovaskulárních onemocnění od 7 do 44 % a na výskytu diabetu mellitu od 3 do 83 %.** (Flegal et al. 2015)

U dětské obezity v současné době řadíme mezi nejzávažnější komplikace následky spojené s metabolickými změnami, které vyvolávají rozvoj kardiovaskulárního onemocnění s hypertenzí, akcentovanou aterosklerózou a poruchou metabolismu na straně poruchy glukózové tolerance, hyperurikémie a poruchy metabolismu lipidů. Metabolické následky obezity se stávají život limitující především ve své vzájemně potencující kombinaci popisované pod obrazem metabolického syndromu. Mezi neméně závažné následky dětské obezity patří enterohepatální metabolické následky, které ústí v nealkoholickou steatohepatitidu a sekundární metabolické následky spojené s obstrukční spánkovou apnoí. Výskyt komplexních metabolických změn v dětské obézní populaci strmě narůstá se stupněm obezity, věkem a preferencí mužského pohlaví. V dětské populaci je trojnásobně vyšší výskyt komplexních metabolických změn oproti současným kritériím metabolického syndromu a u obézních adolescentů se v 60 % vyskytují komplexní metabolické změny. (Marinov et Pastucha 2012) Vedle hypertenze, dyslipidemie, diabetu mellitu 2. typu, nebo poruchy glukózové tolerance, jaterní steatózy a obstrukční spánkové apnoe sebou dětská obezita přináší urychlený nástup puberty, který doprovází snížení konečné výšky, hirsutismus, poruchy menstruačního cyklu a syndrom polycystických ovarií, poruchy chůze, bolesti kloubů a v neposlední řadě také psychické problémy (cca 27 % obézních trpí

depresí a více než třetina necítí dost energie pro každodenní život). Současně se může stát podkladem pro další onemocnění, jako je ischemická choroba srdeční, některá nádorová onemocnění, nemoci plic a ledvin. **Obezita v dětství má velkou tendenci přecházet do dospělého věku.** Čím vyšší je hodnota BMI v období adolescence, tím je vyšší riziko rozvoje civilizačních nemocí v dospělosti. Podle Bogalusa Heart Study má adolescent s obezitou až 84% riziko, že bude obézní i v dospělosti, přitom 2/3 těchto jedinců bude mít obezitu 2. stupně a 1/3 obezitu 3. stupně. Relativní riziko obezity v 35letech je při výskytu obezity ve věkovém rozmezí 1 až 6 let dvakrát vyšší, 5 až 10 let pětkrát, **10 až 14 let desetkrát a 15 až 18 let pro muže padesátkrát a ženy třicet pětkrát vyšší.** Vzestup prevalence nadváhy a obezity u dětí je jednou z příčin zvyšování nadváhy a obezity u dospělých a její komorbidit jsou v dospělosti hlavní příčinou invalidity a předčasné mortality. (Marinov, Pastucha a kol. 2012, Paterová et al. 2024, Kuricová et al. 2025)

A-1.2.1 Kardiovaskulární onemocnění

Nemoci srdce a oběhové soustavy, kardiovaskulární onemocnění, jsou celosvětově hlavní příčinou úmrtí a morbidit a v současné době jsou příčinou více než 17,6 milionu úmrtí ročně a očekává se, že tento počet do roku 2030 vzroste na více než 22,2 milionu úmrtí. V mezinárodním srovnání zaujímala Česká republika 10. nejhorší místo v Evropě v podílu úmrtí na kardiovaskulární choroby (v roce 2022 dle EUROSTAT). (NKVP 2035) Hlavními formami onemocnění kardiovaskulární soustavy jsou ischemická choroba srdeční (infarkt myokardu) a cévní mozkové příhody. Jedná se o závažné komplikace aterosklerózy, zánětlivého onemocnění cév, pro které je rizikovým faktorem arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, obezita, metabolický syndrom, zánět, deprese, ateroskleróza karotických tepen a kouření. **Celkově jsou kardiovaskulární onemocnění častější u jedinců žijících s obezitou a celoživotní riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění exponenciálně roste u mužů i žen s vyšším BMI.** Kromě toho je většina úmrtí spojených s vysokým BMI způsobena kardiovaskulárními onemocněními. Pacienti s rozvinutým kardiovaskulárním onemocněním a obezitou zůstávají nadále ve výrazně zvýšeném riziku i přes zlepšení kardiometabolických faktorů. (EPAR II WEGOVI, Madovec 2008) Udává se, že obezita zodpovídá za 35 % případů ischemické choroby srdeční. (SK PED DP 2022)

Řada metabolických a kardiovaskulárních komplikací obezity se manifestuje již během dětství. Třetina dětí léčených v obezitologických ambulancích má rozvinuty komplexní metabolické změny, polovina dětí splňuje nejméně jeden z rizikových faktorů kardiovaskulárního rizika. (Marinov et Pastucha 2012)

A-1.2.2 Hypertenze

Arteriální hypertenze představuje ve vyspělých zemích závažný zdravotní problém, **v České republice došlo mezi roky 2013 až 2023 k nárůstu prevalence hypertenze o +23 %.** Spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou (především abdominální) je hypertenze jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů cévních mozkových příhod. **Obezita je prokázaným rizikovým faktorem pro rozvoj hypertenze.** Hodnoty krevního tlaku a riziko hypertenze výrazně narůstají s hodnotami BMI, obrázek 4, 5. Abdominální obezita je spojena s dvoj- až trojnásobným rizikem rozvoje hypertenze. Vysoká prevalence obezity v české populaci nepochybně přispívá k vysoké prevalenci hypertenze (48,6 % u mužů a 32,4 % u žen). (Vítovec, Špinar, Špinarová, Ludka a kol. 2020, Cífková R. in Hainer a kol. 2022, Analýzy 2025) Udává se, že obezita zodpovídá za 55 % výskytů hypertenze. (SK PED DP 2022)

Mechanismus rozvoje hypertenze u obezity je poměrně složitý a zahrnuje nadměrnou aktivaci sympatického nervového systému, stimulaci renin-angiotenzin-aldosteron, cytokiny produkované v adipocytech, inzulinovou rezistenci a strukturální a funkční změny v ledvinách. **V léčbě hypertenze u obezity má zásadní význam snížení hmotnosti. Každé snížení hmotnosti o 1 kg je spojeno s poklesem systolického i diastolického tlaku krve přibližně o 1 mmHg.** Krevní tlak je

možné snížit nepřímo, redukcí hmotnosti, také za pomoci léků snižujících hmotnost pacientů.

(Cífková R. in Hainer V. a kol. 2022, Vítovec, Špinar, Špinarová, Ludka a kol. 2020)

U dětí se udává prevalence hypertenze 1,4 % až 3,5 %, **kteřa je vyšší u dětí s nadváhou (až 7,1 %) a výrazně stoupá u dětí s obezitou s až 25% prevalencí hypertenze.** U části dětí s obezitou bylo pozorováno vymizení cirkadiální variability krevního tlaku s nedostatečným nočním poklesem. (Křenek Malíková et al. 2024)

Obrázek 4. Krevní tlak a prevalence hypertenze podle kvartilů BMI u mužů (Cífková R. in Hainer a kol. 2022)

Kvartily BMI	I	II	III	IV	p pro trend
BMI (kg/m ²)	< 25,95	25,95–28,53	28,54–31,64	> 31,65	
STK (mmHg)	127,2 ± 0,81	128,9 ± 0,80	131,5 ± 0,80	133,1 ± 0,81	< 0,0001
DTK (mmHg)	82,2 ± 0,51	83,9 ± 0,50	85,2 ± 0,50	86,5 ± 0,51	< 0,0001
prevalence hypertenze (OR)	1,0	1,76*	3,39**	6,72**	< 0,0001

Obrázek 5. Krevní tlak a prevalence hypertenze podle kvartilů BMI u žen (Cífková R. in Hainer a kol. 2022)

Kvartily BMI	I	II	III	IV	p pro trend
BMI (kg/m ²)	< 23,03	23,03–26,40	26,41–30,67	> 30,68	
STK (mmHg)	118,1 ± 0,82	121,4 ± 0,79	125,7 ± 0,81	129,6 ± 0,81	< 0,0001
DTK (mmHg)	76,3 ± 0,49	78,6 ± 0,47	80,9 ± 0,48	82,8 ± 0,48	< 0,0001
prevalence hypertenze (OR)	1,0	1,58*	3,02**	5,80**	< 0,0001

A-1.2.3 Diabetes mellitus

Česká republika trpí neustále stoupající incidencí diabetu. (NKVP 2035) Obezita a diabetes mellitus 2. typu (DM2) jsou velmi těsně propojeny a jejich kombinace velmi významně zvyšuje riziko komplikací. Obě tato onemocnění jsou součástí metabolického syndromu – kombinace rizikových faktorů, jejichž přítomnost významně zvyšuje pravděpodobnost výskytu kardiovaskulárních komplikací a také úmrtí z kardiovaskulárních příčin. **Obezita je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů vzniku diabetu 2. typu a její progresi může významně přispívat k jeho neuspokojivé kompenzaci.** Přítomnost obezity také přispívá ke vzniku chronických diabetických komplikací a zvýšení rizika vzniku zhoubných nádorů. Diabetes mellitus zejména 2. typu může naopak přispívat k rozvoji obezity, a to především v případě léčby inzulinem, případně některými perorálními antidiabetiky, které mohou vést ke zvýšení hmotnosti. Stoupá i výskyt obezity u diabetiku 1. typu. (Hainer a kol. 2022, (US Guidelines 2025) Udává se, že obezita zodpovídá za 80 % případů DM 2. (SK PED DP 2022)

V současnosti se v České republice DM2 vyskytuje jen u asi 1,0 % dětí a dospívajících do 19 let věku. K rozvoji DM 2, který se může projevit již v adolescenci, může vést v řádu jednoho až dvou desetiletí neléčený metabolický syndrom. **V USA výskyt DM 2 u adolescentů čtyřikrát převyšuje výskyt diabetu 1. typu. V Evropské unii bylo přes 20 000 obézních dětí s DM 2 a 400 000 dětí s poruchou glukózové tolerance.** (Marinov et Pastucha 2012, Křenek Malíková et al. 2024)

A-1.2.4 Dyslipidemie

Dyslipidemie je souhrnný název pro skupinu stavů s abnormálním spektrem lipoproteinů: s vysokou hladinou celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, non-HDL cholesterolu, triglyceridů nebo sníženou hladinou HDL cholesterolu (dále také „lipidové spektrum“). Vedle podpory aterogeneze vede k chronickému steatotickému zánětu jater. Epidemiologické, klinické i

experimentální studie prokázaly významné asociace mezi množstvím i distribucí tělesného tuku a koncentrací plazmatických lipidů a lipoproteinů. Aterogenní dyslipidemie je definována zvýšenou koncentrací triglyceridů nalačno ($\geq 1,7$ mmol/l), která hraje klíčovou roli v její patogenezi, nízkou hladinou HDL a převahou small dense-LDL. Jejím charakteristickým rysem je obezita, klinický obraz je určen výší BMI, abdominální distribucí tuku a klinickými komplikacemi. **Zvýšení hmotnosti o 10 kg je spojeno s negativním posunem lipidového spektra**, a to se vzestupem koncentrace LDL-cholesterolu o 0,20 mmol/l, triglyceridů o 15 až 20 % a s poklesem HDL-cholesterolu o 0,10 mmol/l. Aterogenní dyslipidemie je spojena s časným vznikem aterosklerotických změn a představuje nejvýznamnější rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění u osob s abdominální obezitou, metabolickým syndromem a diabetem 2. typu. Aterogenní dyslipidemie je nejčastějším metabolickým rizikovým faktorem u osob s předčasnou ischemickou chorobou srdeční a dyslipidemie v dětství významně koreluje s dyslipidemií ve středním věku. (Marinov et Pastucha 2012, Křenek Malíková et al. 2024, Žák A. in Hainer a kol. 2022)

Prevalence dyslipidemie u dětí se celosvětově významně liší. U dětí s obezitou je prevalence vyšší (např. v Dánsku byla **prevalence dyslipidemie u dětí s hodnotou BMI mimo pásmo nadváhy či obezity 6,4 %, u dětí s obezitou 28 %,** v Chile je tato hodnota **38 %, respektive 54 %**). U dětí s obezitou je možné pozorovat změny lipidogramu. Jsou pro ně charakteristické vysoké hladiny triglyceridů, normální či mírně zvýšená hladina LDL cholesterolu a snížená hladina HDL cholesterolu. (Křenek Malíková et al. 2024)

A-1.2.5 Onemocnění jater

Nealkoholová tuková choroba jater (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) [dle nové mezinárodní terminologie je nyní doporučován název: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD (doplnění DP ČHS 2023)] je nejčastější chronická jaterní choroba s celosvětovou prevalencí v dospělé populaci 17 až 46 % a kolem 25% prevalencí v evropské populaci. V současnosti je hlavní příčinou s játry spojené morbidity a mortality. Výskyt NAFLD těsně souvisí s výskytem obezity (především viscerálního typu) u diabetu 2. typu. U pacientů s BMI ≥ 40 kg/m² se NAFLD vyskytuje ve více než 90 %, u pacientů s DM2 až v 80 % a u pacientů s hyperglyceridemií je NAFLD přítomna u více než 50 % jedinců. NAFLD souvisí s výskytem metabolického syndromu (spjatého s inzulinovou rezistencí) a jeho jednotlivými komponentami (centrální obezita, DM 2, aterogenní dyslipidemie a hypertenze). Základním mechanismem spojujícím metabolický syndrom a NAFLD je nepoměr mezi příjmem a výdejem energie vedoucí k akumulaci tuku nejen v tukové tkáni, ale i v orgánech, které k tomu nejsou určeny (játra, svaly, omentum, pankreas). (Brůha R. in Hainer a kol. 2022)

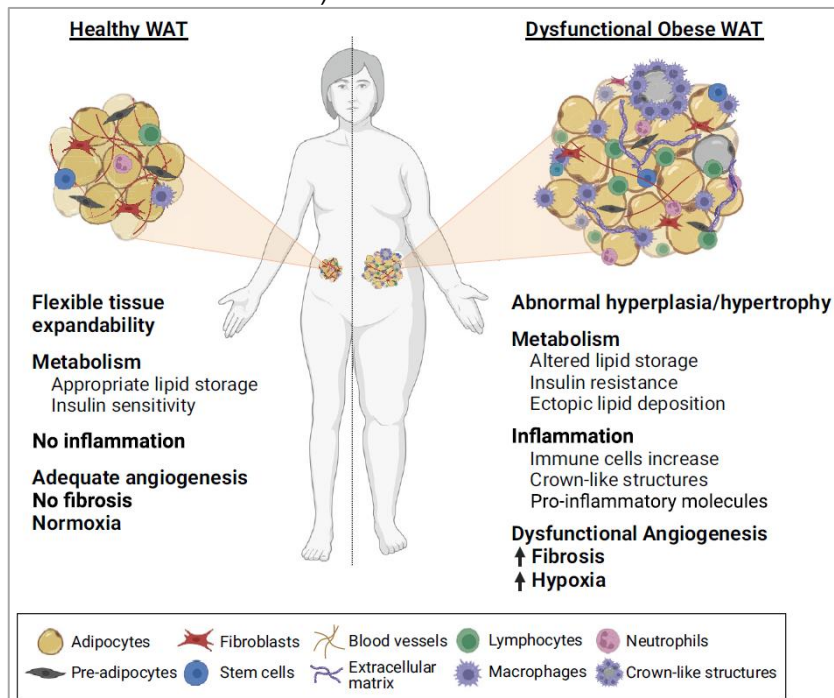
Nealkoholická jaterní steatóza se stává nejrozšířenější příčinou onemocnění jater v pediatrii v rozvinutých zemích a doprovází epidemii obezity i v dětské obezitologii. **U obézních adolescentů se vyskytuje až v 80 % případů.** Její histologický obraz začíná u prosté nealkoholické jaterní steatózy a přes steatohepatitidu může vést následně k rozvoji cirhózy a jaternímu selhání, po dlouhou dobu s běžným klinickým obrazem bez výraznějších subjektivních potíží. (Marinov et Pastucha 2012)

A-1.2.6 Zvýšené onkologické riziko

Epidemiologické data silně spojují obezitu s rozvojem mnoha různých typů rakoviny a některé studie naznačují, že obezita a kouření představují pro vznik nádorových onemocnění podobná rizika. (Solsona-Vilarrasa et Vousden 2024) Dysfunkční tuková tkáň při obezitě znamená hromadění tuků ve tkáních, inzulinovou rezistenci, vykazuje prozánětlivou aktivitu, zvýšenou hypoxii, fibrózu a sníženou angiogenezi, obrázek 6, nekorektní fungování tukové tkáně se stává odrazem ve zvýšeném onkologickém riziku obézních pacientů. S obezitou a vysokým BMI jsou spojovány rakoviny jícnu, prsu (u postmenopauzálních žen), endometria (sliznice dělohy), tlustého střeva a konečníku, ledvin, slinivky břišní, štítné žlázy, žlučníku a pravděpodobně i dalších typů rakoviny (např. hematologické, sarkomy). Obezita hraje roli také při metastazování

nádorů, vede k obtížím v diagnostice a při terapii rakoviny. Obézní pacienti mají vyšší pravděpodobnost vzniku chirurgických komplikací a zvýšenou úmrtnost po onkologických operacích, mohou být léčeni nedostatečnými dávkami chemoterapie a radioterapie. (Flegal et al. 2015, Solsona-Vilarrasa et Vousden 2024)

Obrázek 6. Charakteristické znaky zdravé a dysfunkční tukové tkáně u obézních (Solsona-Vilarrasa et Vousden 2024)



WAT: White adipose tissue

Ve studiích je odhadován podíl případů rakoviny přičitatelný obezitě na 12,1 %, resp. 13 % případů rakoviny prsu, 7,2 % rakoviny slinivky, 16,1 % hepatocelulárního karcinomu, 14 %, resp. 20 % rakoviny tlustého střeva, 30 %, resp. 43 % rakoviny endometria, 22 % rakoviny vaječníků, 16 % kolorektálního karcinomu, 25 %, resp. 30 % rakoviny ledvin, 24 %, resp. 25 % rakoviny žlučníku. (Flegal et al. 2015) Pro rakovinu prsu u postmenopauzálních žen se uvádí zvýšení rizika o 12 % při nárůstu BMI o 5 kg/m². **Nadváha a obezita jsou výrazným rizikovým faktorem pro vznik nádorových onemocnění**, obrázek 7. (Parkin et Boyd 2011)

V longitudinálních observačních studiích byla prokázána spojitost mezi obezitou v dětství a dospívání a signifikantně zvýšeným výskytem nejméně 14 druhů nádorů v dospělosti. Mezi tyto nádory patří akutní myeloidní leukemie, non-hodgkinské lymfomy, karcinom dutiny ústní, jícnu, slinivky břišní, jater, kolorektální karcinom a karcinom ledvin a dělohy. Jednou z příčin zvýšeného rizika nádorů u jedinců s obezitou je mírná chronická zánětlivá aktivita dysfunkční tukové tkáně. (Křenek Malíková et al. 2024)

Obrázek 7. Relativní rizika spojená s nadváhou (BMI 25–30 kg/m²) a obezitou (BMI ≥30 kg/m²) ve srovnání s BMI <25 kg/m² (Parkin et Boyd 2011)

Cancer (site)	Relative risks		Excess relative risks	
	Overweight	Obese	Overweight	Obese
Breast (post-menopausal) ^{ab}	1.12	1.25	0.12	0.25
Colorectum ^c	1.15	1.32	0.15	0.32
Oesophagus (adenocarcinoma) ^c	1.55	2.40	0.55	1.40
Kidney ^c	1.31	1.72	0.31	0.72
Endometrium ^c	1.52	2.31	0.52	1.31
Gall bladder ^c	1.23	1.51	0.23	0.51
Pancreas ^c	1.14	1.30	0.14	0.30

^aFrom Bergstrom et al (2001). ^bFrom Renehan et al (2008). ^cFrom WCRF (2007).

A-1.2.7 Poruchy spánku

Obezita je provázena větší tendencí spát v denní době, a to i po vyloučení vlivu spánkové deprivace a poruch dýchání ve spánku. Poruchy dýchání ve spánku představují z hlediska prevalence po insomnii druhou nejvýznamnější skupinu poruch spánku. Dvě důležité poruchy dýchání ve spánku – obstrukční spánková apnoe (obstructive sleep apnoe, OSA) a hypoventilační syndrom při obezitě (obesity hypoventilation syndrome, OHS) mají jako nejvýznamnější etiopatogenetický faktor obezitu a jsou významnou komplikací obezity. Sledovací studie ukázala, že nárůst hmotnosti o 10 % za čtyři roky vedl ke zvýšení AHI (index apnoe/hypnoe) na 132 % a šestkrát znásobil riziko vzniku střední nebo závažné OSA proti osobám se stabilní hmotností. Naproti tomu snížení hmotnosti o 10 % vedlo ke snížení AHI o 26 %. Obezita je významným rizikovým faktorem OSA také u dětí. Každé zvýšení BMI o 1 kg/m² nad 50. percentil je spojen s 12% zvýšením rizika OSA. (Šonka K. in Hainer a kol. 2022)

Častou respirační komplikací u dětských pacientů s obezitou bývá syndrom obstrukční spánkové apnoe. Jeho incidence stoupá od 12 let se stupněm BMI a trojnásobnou převahou chlapců před děvčaty. Prevalence u dětí je 2 až 4 %. Nekvalitní spánek je příčinou narušených kognitivních funkcí, poruch soustředění a u dětí se může projevovat hyperaktivitou s poruchou soustředění. (Marinov et Pastucha 2012, Křenek Malíková et al. 2024) Každé zvýšení BMI o 1 kg/m² nad 50. percentil je spojen s 12% zvýšením rizika OSA. (Šonka K. in Hainer a kol. 2022)

A-1.3 Ztracené roky života

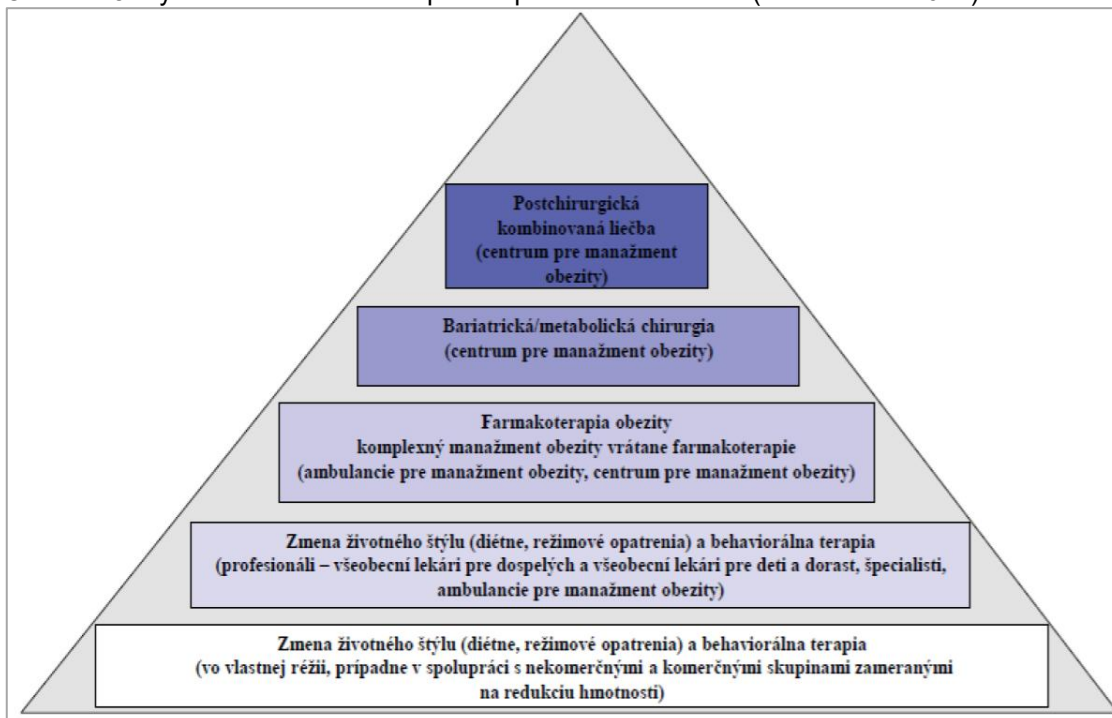
Zvýšenou mortalitu u obézních jedinců lze přičíst především na vrub diabetu mellitu, kardiovaskulárních onemocnění, onemocnění žlučníku a některých nádorů. K hodnocení zdravotních důsledků obezity se používají ztracené roky života (years-of-life lost, YLL). Ztracené roky života jsou rozdíl mezi očekávanou délkou života osob v různých kategoriích BMI. Známá Framinghamská studie zjistila, že obézní muži nekuřáci mají o 5,8 roku kratší životní prognózu a ženy o 7,1 roku v porovnání s nekuřáky s normální hmotností. Dánská data u mužů ve věku 53 až 72 let s normální hmotností, nadváhou a obezitou bez zjevné koronární choroby srdeční ukázala postupné zvyšování rizika vzniku ischemické choroby srdeční a mortality ze všech příčin se stoupající BMI. Obézní muži (BMI ≥ 30) měli relativní riziko (RR) vzniku ICHS adjustované na věk 1,67 (95% CI: 1,04 až 2,68) a RR pro mortalitu ze všech příčin bylo 1,21 (0,98 až 1,49). V nedávné australské studii bylo zjištěno, že v důsledku nadváhy jsou u osob ve věku 20 až 29 let ztraceny v průměru 3,3 roky života, u obézních 5,6 až 7,6 let, u těžce obézních 8,1 až 10,3 roku. (Hainer V. a kol. 2022)

Obezita v dospívání předurčuje jedince k předčasnému úmrtí v dospělosti. Obézní dospívající dívky mají 2 až 3krát větší riziko úmrtí ve středním věku než dívky normální hmotnosti. Obezita může vzhledem k přítomnosti kardiovaskulárním onemocněním snížit průměrnou délku života o 2 až 5 let. Dětská obezita produkuje v 70 až 80 % chronicky obézní dospělé jedince se závažnými zdravotními a psychosociálními komplikacemi, které vedou k vyšší nemocnosti a následně předčasnému úmrtí. (Marinov, Pastucha a kol. 2012)

A-1.4 Management dlouhodobého léčebného přístupu k pacientovi s obezitou

Obezitu doprovází polymorbidita a řada komplikací, které zásadním způsobem limitují nemocného a významně zhoršují jeho kvalitu života. Při řešení obezity je na místě komplexní přístup, který zahrnuje prevenci, nápravu komplikací a terapii polymorbidit, zvýšení fyzické kondice, zlepšení duševní pohody a sociálního fungování s přínosem pro celkové zdraví a vyústěním do vyšší kvality života nemocného. Pilíře léčby obezity stojí na změně životního stylu, případně doplněné psychologickou podporou, následované farmakoterapií, na kterou může navázat bariatrický nebo metabolický zákrok (chirurgický, endoskopický) s následnou péčí, obrázek 8. (SK PED DP 2022, EASO 2025)

Obrázek 8. Pyramida víceúrovňové péče o pacienta s obezitou (SK PED DP 2022)



A-1.4.1 Klasifikace nadváhy a obezity

Dospělá populace

V důsledku trvalé nedostupnosti metod použitelných ke stanovení tělesného tuku v klinické praxi je zástupně posuzována relativní tělesná hmotnost, vyjádřená indexem BMI (body mass index, podíl tělesné hmotnosti vyjádřené v kilogramech a druhé mocniny tělesné výšky uvedené v metrech – kg/m^2). Definice obezity je tedy čistě kvantitativní, u dospělých považujeme za obezitu BMI 30 kg/m^2 a vyšší, za nadváhu BMI v rozmezí $25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$, obrázek 9. Obezitu lze posoudit také stanovením obvodu břicha, za zvýšené riziko je považován obvod nad 80 cm (u žen), resp. 94 cm (u mužů). (GP DP 2023)

Obrázek 9. Klasifikace relativní tělesné hmotnosti (GP DP 2023)

kategorie	BMI
Podvýživa	$< 18,5$
normální hmotnost	$18,5\text{--}24,9$
Nadváha	$25\text{--}29,9$
obezita 1. stupně	$30\text{--}34,9$
obezita 2. stupně	$35\text{--}39,9$
obezita 3. stupně	≥ 40

Dětská populace

U dětí a dospívajících je nadváha definována jako BMI mezi 90. - 97. percentilem a obezita jako BMI nad 97. percentilem pro věk a pohlaví podle českých referenčních grafů. Tyto grafy vycházejí z dat V. celostátního antropologického výzkumu z roku 1991, obrázek 10, 11. (Klasifikace 2025)

Obrázek 10, 11. Hraniční hodnoty BMI pro chlapce a dívky ve věku 6 až 18 let (Klasifikace 2025)

Chlapci

Věk (roky)	Obezita I. stupně (BMI, kg/m ²)	Obezita II. stupně (BMI, kg/m ²)	Obezita III. stupně BMI (kg/m ²)
6,00 – 6,99	19,6 – 24,8	24,9 – 28,8	≥ 28,9
7,00 – 7,99	20,2 – 25,0	25,1 – 29,2	≥ 29,3
8,00 – 8,99	21,1 – 25,3	25,4 – 30,4	≥ 30,5
9,00 – 9,99	22,2 – 25,7	25,8 – 30,5	≥ 30,6
10,00 – 10,99	23,3 – 26,2	26,3 – 30,9	≥ 31,0
11,00 – 11,99	24,3 – 27,0	27,1 – 32,0	≥ 32,1
12,00 – 12,99	24,8 – 27,8	27,9 – 33,3	≥ 33,4
13,00 – 13,99	25,1 – 28,6	28,7 – 33,5	≥ 33,6
14,00 – 14,99	25,5 – 29,3	29,4 – 34,7	≥ 34,8
15,00 – 15,99	26,2 – 31,0	31,1 – 39,6	≥ 39,7
16,00 – 16,99	26,9 – 32,5	32,6 – 38,3	≥ 38,4
17,00 – 18,99	27,6 – 33,5	33,6 – 40,4	≥ 40,5

Dívky

Věk (roky)	Obezita I. stupně (BMI, kg/m ²)	Obezita II. stupně (BMI, kg/m ²)	Obezita III. stupně (BMI, kg/m ²)
6,00 – 6,99	19,7 – 24,8	24,9 – 28,6	≥ 28,7
7,00 – 7,99	20,6 – 24,6	24,7 – 28,8	≥ 28,9
8,00 – 8,99	21,5 – 24,4	24,5 – 28,8	≥ 28,9
9,00 – 9,99	22,4 – 25,2	25,3 – 29,4	≥ 29,5
10,00 – 10,99	23,1 – 25,7	25,8 – 30,0	≥ 30,1
11,00 – 11,99	24,2 – 26,3	26,4 – 31,4	≥ 31,5
12,00 – 12,99	25,3 – 27,6	27,7 – 32,8	≥ 32,9
13,00 – 13,99	25,6 – 28,9	29,0 – 34,6	≥ 34,7
14,00 – 14,99	25,5 – 29,5	29,6 – 35,0	≥ 35,1
15,00 – 15,99	25,8 – 29,7	29,8 – 36,3	≥ 36,4
16,00 – 16,99	27,2 – 30,2	30,3 – 37,3	≥ 37,4
17,00 – 18,99	27,3 – 31,4	31,5 – 38,1	≥ 38,2

A-2 Nenaplněná medicínská potřeba

Kardiovaskulární onemocnění, vznik a rozvoj diabetu mellitu 2. typu a steatózy jater, hypertenze, dyslipidemie, rozvoj nádorových onemocnění, poruchy spánku, gastroezofageální reflux, kýla, močové inkontinence, postižení kloubů a další multiorgánová a multisystémová postižení jsou nemoci a komplikace, pro které je obezita klíčovým rizikovým patofyziologickým faktorem. Obezitou indukovaná bílá tuková tkáň (WAT) je dysfunkční, nadměrně expanduje do tkání, ovlivňuje cirkulující hladiny volných mastných kyselin a faktorů jako je leptin, adiponectin a inzulín, mění lipidovou homeostázu, dělá hypoxii, fibrózu, způsobuje dysregulaci klíčových hormonů, mění střevní mikrobiotu a **vyvolává chronický zánět**, který negativně zhoršuje celkové fungování organismu. Zánět mj. poškozuje cévy s následným kardiovaskulárním onemocněním, podporuje růst nádorů a narušuje signalizaci inzulinu a procesy inzulinové rezistence. **Obezita tak není jen významným rizikovým faktorem pro řadu onemocnění, ale přispívá také k jejich závažnosti.** (Solsona-Villarrasa et Vousden 2024, Janez et al. 2024, Beghini et al. 2025, Kong et al. 2025)

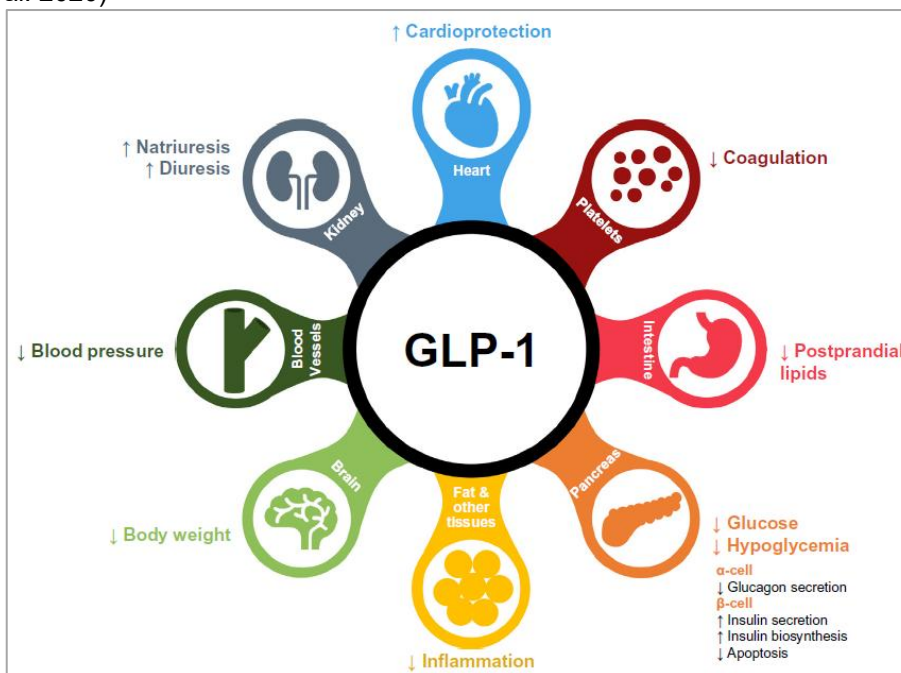
Léčivá látka semaglutid je analog peptidu podobného glukagonu 1 (GLP-1) s 94% sekvenční homologií s lidským GLP-1. Semaglutid působí jako agonista receptoru GLP-1, který se selektivně váže na receptor GLP-1, cíl přirozeného GLP-1, a aktivuje jej. (SmPC WEGOVY)

GLP-1 je fyziologický regulátor chuti k jídlu a příjmu kalorií a receptor GLP-1 je přítomen v několika oblastech mozku, které se podílejí na regulaci chuti k jídlu. Studie na zvířatech ukazují, že semaglutid působí v mozku prostřednictvím receptoru GLP-1. Semaglutid má přímý vliv na

oblasti mozku, které se podílejí na homeostatické regulaci příjmu potravy v hypotalamu a mozkovém kmenu. Může ovlivňovat systém hédonické odměny prostřednictvím přímých a nepřímých účinků v oblastech mozku včetně septa, thalamu a amygdaly. Klinické studie ukazují, že semaglutid snižuje příjem energie, zvyšuje pocity sytosti, plnosti a kontroly nad jídlem, snižuje pocity hladu a četnost a intenzitu touhy. Kromě toho semaglutid snižuje preferenci potravin s vysokým obsahem tuku. (SmPC WEGOVY)

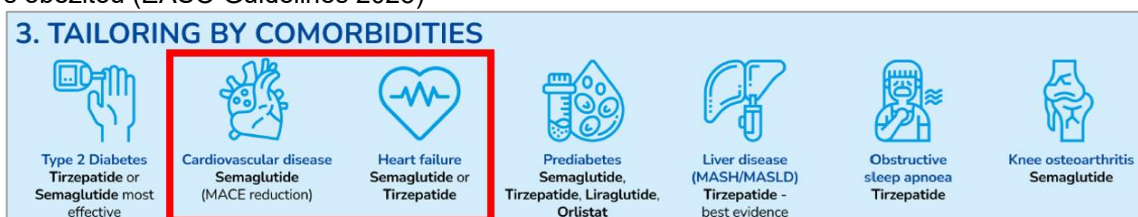
Semaglutid v klinických studiích prokázal, že snižuje systolický a diastolický krevní tlak, zlepšuje lipidové spektrum, působí protizánětlivě, přispívá k redukci hladiny jaterního enzymu ALT, snižuje hladinu HbA1c a tloušťku stěny (vrstvy intimy-medie) karotid. (Janez et al. 2024, SmPC WEGOVY) V klinické studii SELECT semaglutid prokázal **redukci závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod** MACE (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda), se snížením relativního rizika MACE o 20 % v porovnání s placebem. Příznivé kardiovaskulární vlastnosti semaglutidu se zdají být spojeny s jeho příznivým vlivem na lipidové spektrum, funkci endotelu, snížení krevního tlaku a protizánětlivé působení. Semaglutid jako agonista receptoru GLP-1, důsledkem svého fyziologického mechanismu účinku působí v jednotlivých tkáních a typech buněk, s **následným příznivým ovlivněním rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění**, obrázek 12. (Ryan et al. 2020, Janez et al. 2024, SmPC WEGOVY)

Obrázek 12. Příznivý efekt semaglutidu ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním (Ryan et al. 2020)



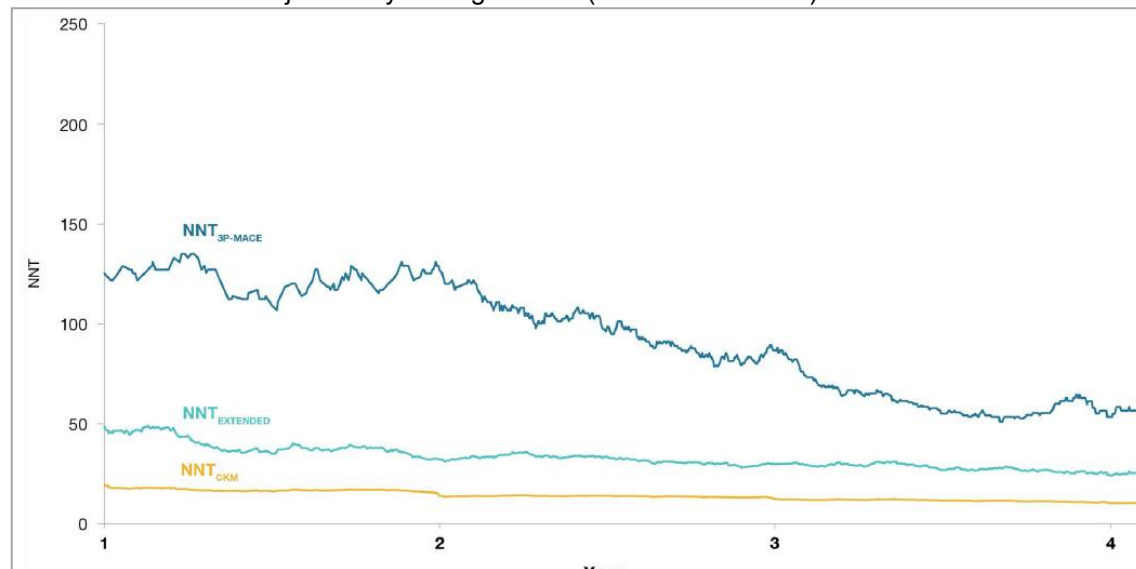
Semaglutid je léčivá látka doporučovaná v managementu farmakoterapie obézního pacienta v souvislosti s komorbiditami, ke kterým patří kardiovaskulární onemocnění, obrázek 13. (EASO Guidelines 2025)

Obrázek 13: Farmakoterapeutický přístup ke komorbiditám v managementu léčby pacienta s obezitou (EASO Guidelines 2025)



Zahájení léčby semaglutidem přináší v horizontu let protekci vzniku a rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a s nimi spojené lékařské péče, poškození ledvin a redukce progresu biochemických parametrů doprovázejících diabetes mellitus, obrázek 14. (Lübker et al. 2025)

Obrázek 14. Počet pacientů, které je nutné léčit, aby se zabránilo jednomu dalšímu případu během až 4 let od zahájení léčby semaglutidem. (Lübker et al. 2025)



CKM cardiovascular- kidney-metabolic, CV cardiovascular, 3P-MACE = MACE NNT number needed to treat

Komplikace a polymorbidita nasedající na obezitě není omezená pouze na dospělý věk, ale týká se také dětské obezity. S komplexními rizikovými faktory a polymorbiditou se potýkají dětské pacienti, a to nejen v období dětství, ale také ve své dospělosti, protože **obezita má vysokou tendenci přecházet do dospělosti [adolescent má až 84% riziko, že bude obézní v dospělosti (kapitola A1)].** Semaglutid podávaný dospívajícím v klinické studii STEP TEENS demonstroval, že po jeho podávání došlo **k poklesu BMI o 16,14 % a 72,5 % dospívajících dosáhlo úbytku tělesné hmotnosti o 5 % a více.** U adolescentů byl současně prokázán příznivý vliv na kardiometabolické rizikové faktory. (SmPC WEGOVY, Marinov, Pastucha a kol. 2012, Paterová et al. 2024, Kuricová et al. 2025)

Léčivá látka semaglutid prokázala dobrou snášenlivost, příznivý bezpečnostní profil a klinicky významnou účinnost, např. v kardiovaskulárních výsledcích u dospělých a při úpravě tělesné hmotnosti u dospívajících (klinické studie SELECT a STEP TEENS).

Léčivá látka semaglutid je terapeuticky nezaměnitelná s jinými léčivými látkami v indikaci redukce polymorbidity úpravou tělesné hmotnosti, protože kumulativně nesplňuje podmínku obdobné/blízké účinnosti, bezpečnosti a klinického využití s jinými léčivými látkami.

Léčivá látka semaglutid má potenciál pokrýt nenaplněnou medicínskou potřebu, protože pacientům přináší redukci a protekci polymorbidity a komplikací navázaných na obezitu. V současné době vidíme epidemický nárůst výskytu obezity u dospělých i u dětí a máme detailní znalosti o patofyziologii obezity. Proto je na místě změnit paradigma: farmakoterapii obezity neléčíme pouze „kosmetickou tloušťku“, ale stěžejním důvodem terapie je právě rizikovost komplikací a vznik a závažnost polymorbidit, které jsou výsledkem práce dysfunkční tukové tkáně. Ta nadměrně expanduje do tkání, mění lipidovou homeostázu, způsobuje dysregulaci klíčových hormonů, mění střevní mikrobiotu a vytváří zánětlivé prostředí s komplexními negativními důsledky pro celý organismus.

A-3 Souhrn ke klinické evidenci

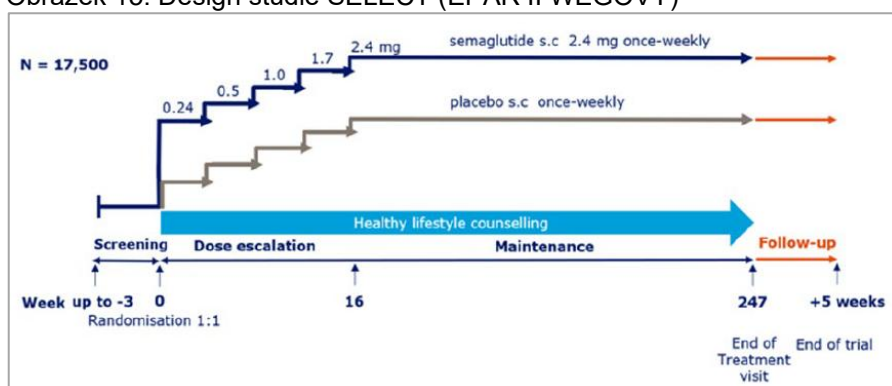
Účinnost a bezpečnost semaglutidu pro úpravu tělesné hmotnosti ve spojení se sníženým příjmem kalorií a zvýšenou fyzickou aktivitou byly hodnoceny ve čtyřech 68 týdnů trvajících dvojitě zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných studiích fáze 3a (STEP 1–4). Do klinických hodnocení bylo zařazeno celkem 4 684 dospělých pacientů (2 652 randomizovaných k léčbě semaglutidem). Dále byla hodnocena dvoutletá účinnost a bezpečnost semaglutidu ve srovnání s placebem v dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované studii fáze 3b (STEP 5), do které bylo zařazeno 304 pacientů (152 na léčbu semaglutidem). Léčba semaglutidem prokázala lepší, klinicky významný a trvalý úbytek tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem u pacientů s obezitou ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nebo nadváhou ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností. (SmPC WEGOVY) [Poznámka: **Cílová skupina populace odpovídající navrženému znění podmínek úhrady byla zařazena do klinických studií SELECT a STEP TEENS.** Z uvedeného důvodu jsou pro předmětnou Žádost relevantní právě tyto dvě klinické studie, které jsou zpracovány souhrnně v této kapitole a detailně v části C: Komparativní účinnost.]

Klinická evidence kardiovaskulárních výsledků léčivého přípravku WEGOVY u dospělých pacientů s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním (včetně proděláním infarktu myokardu), s nadváhou nebo obezitou ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$), vychází z hlavní klinické studie SELECT a účinnost semaglutidu při úpravě tělesné hmotnosti u dospívajících s nadváhou nebo obezitou a s alespoň jednou komorbiditou související s hmotností prokázala hlavní klinická studie STEP TEENS. Obě klinické studie porovnávaly semaglutid s placebem. Všichni pacienti drželi po celou dobu studie SELECT a studie STEP TEENS dietu se sníženým obsahem kalorií a prováděli zvýšenou fyzickou aktivitu. (SmPC WEGOVY, EPAR II WEGOVY, EPAR III WEGOVY)

A-3.1 Hlavní klinická studie SELECT (NCT03574597, Lincoff et al. 2023, SmPC WEGOVY, EPAR II WEGOVY)

Klinická studie SELECT byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná, událostmi řízená studie fáze III. Klinická studie zahrnovala 16týdenní období navyšování dávky následované udržovací fází a ukončené 5týdenním obdobím sledování (follow up), obrázek 15. (NCT03574597, Lincoff et al. 2023, SmPC WEGOVY, EPAR II WEGOVY)

Obrázek 15. Design studie SELECT (EPAR II WEGOVY)



Do klinické studie byli zařazeni pacienti (≥ 45 let) s kardiovaskulárním onemocněním a nadváhou, nebo obezitou ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$), bez anamnézy diabetu mellitu 1. nebo 2. typu (pacienti s anamnézou diabetu 1. a 2. typu byli vyloučeni). Celkem 17 604 pacientů bylo ke standardní péči randomizováno v poměru 1:1 k léčbě semaglutidem 2,4 mg ($n = 8\,803$), nebo jim bylo podáváno placebo ($n = 8\,801$). Populace studie se skládala z 27,7 % žen a 72,3 % mužů s průměrným věkem 61,6 let, včetně 38,2 % pacientů ≥ 65 let ($n = 6\,728$) a 7,8 % pacientů ≥ 75 let ($n = 1\,366$).

Průměrné BMI bylo 33,3 kg/m² a průměrná tělesná hmotnost byla 96,7 kg. (SmPC WEGOVY, EPAR II WEGOVY)

SELECT hodnotila kardiovaskulární výsledky (účinnost) a bezpečnost semaglutidu podávaného jednou týdně subkutánně v dávce 2,4 mg. Medián doby trvání studie byl 41,8 měsíce. Vitální stav byl k dispozici u 99,4 % subjektů ve studii. (SmPC WEGOVY, EPAR II WEGOVY)

A-3.1.1 CÍLOVÉ PARAMETRY

Primárním cílovým parametrem bylo vyhodnocení času od randomizace do prvního výskytu závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE), definovaných jako složený cílový parametr sestávající se z kardiovaskulárního úmrtí (včetně neurčené příčiny smrti), nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. (SmPC WEGOVY, EPAR II WEGOVY) **Potvrzující sekundární cílové parametry** zahrnovaly dobu od randomizace do kardiovaskulárního (CV) úmrtí a dobu od randomizace do prvního výskytu cíle kompozitního srdečního selhání (HF, heart failure) sestávajícího z hospitalizace pro HF, urgentní lékařská návštěvy pro HF a CV úmrtí. **Podpůrné sekundární cílové parametry** sledovaly čas od randomizace do prvního výskytu kompozitního cílového parametru, který rozšířily o další položky, např. o potřebu koronární revaskularizace a nestabilní angínu pectoris (unstable angina pectoris, UAP) vyžadující hospitalizaci. (EPAR II WEGOVY, Linkoff et al. 2023 Suppl.)

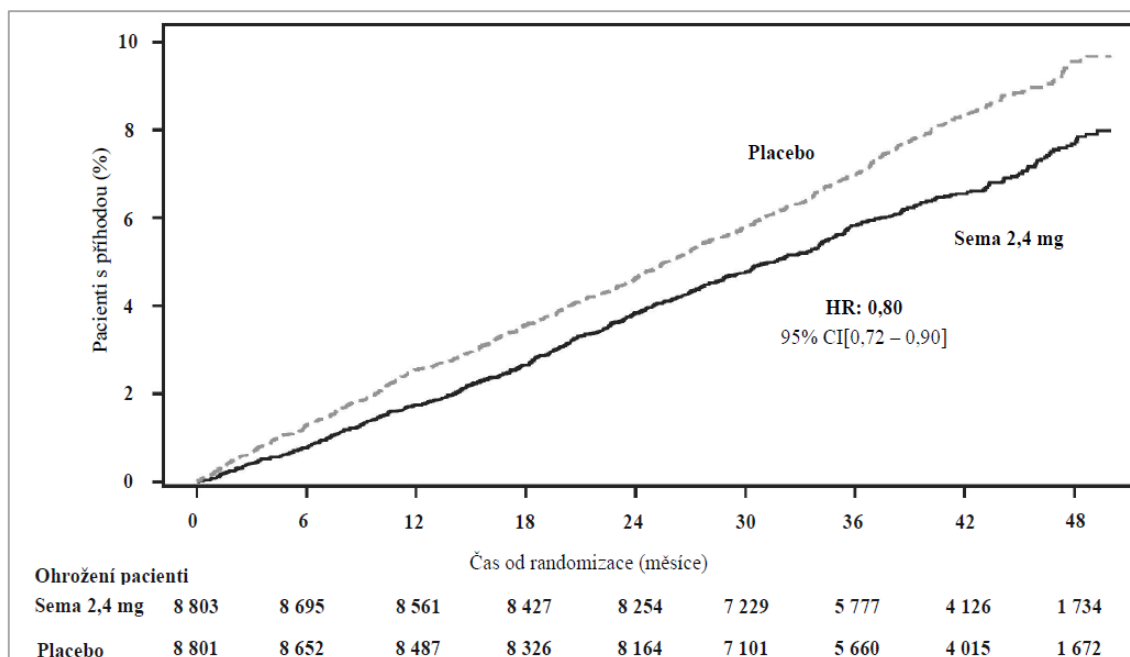
Sekundární cílové parametry porovnávaly semaglutid oproti placebo s ohledem na mortalitu, kardiovaskulární rizikové faktory, metabolismus glukózy, tělesnou hmotnost a renální funkce. **Potvrzující sekundární cílové parametry** vyhodnocovaly čas od randomizace do úmrtí ze všech příčin. **Podpůrné sekundární cílové parametry** sledovaly, od randomizace do 104. týdne (2 roky), změnu systolického a diastolického krevního tlaku (mmHg), tepové frekvence (tepů/min), hladiny CRP, glykovaného hemoglobinu a lipidového spektra, tělesné hmotnosti, obvodu v pase a pacientem hodnocenou změnu kvality života (EQ-5D-5L). (EPAR II WEGOVY)

A-3.1.2 KARDIOVASKULÁRNÍ VÝSLEDKY

Primární cílový parametr, čas do prvního MACE, zahrnujícího úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozkovou příhodu, se vyskytl u 1 270 z 17 604 pacientů zahrnutých do studie SELECT. Konkrétně bylo zaznamenáno 569 prvních MACE (6,5 %; 2,2 události na 100 pozorovaných osoboroků (person-years of observation, PYO) u 8 803 pacientů léčených semaglutidem v porovnání se 701 prvních MACE (8,0 %; 2,8 událostí na 100 PYO) u 8 801 pacientů léčených placebem. Celkem 63 (11,1 %) prvních MACE se semaglutidem a 80 (11,4 %) s placebem mělo neurčenou příčinu smrti. (SmPC WEGOVY, EPAR II WEGOVY) **Pro MACE byla potvrzena superiorita** semaglutidu 2,4 mg vs. placebo s poměrem rizik 0,80 (95% CI: 0,72 až 0,90), což odpovídá snížení relativního rizika u MACE o 20 %, obrázek 16. Každá ze složek MACE přispěla k superiornímu snížení MACE, jednotlivé složky MACE (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda) měly poměr rizika (Hazard ratio, HR) nižší než 1,0 ve prospěch semaglutidu. Vliv každé složky na snížení MACE je znázorněn na obrázku 17. Snížení MACE semaglutidem 2,4 mg nebylo ovlivněno věkem, pohlavím, rasou, etnickým původem, počáteční hodnotou BMI nebo úrovní poškození funkce ledvin. (SmPC WEGOVY, EPAR II WEGOVY)

Analýza kardiovaskulárního úmrtí (první potvrzující sekundární cílový parametr) vedla k poměru rizika 0,85 (95% CI: 0,71 až 1,01). [SmPC WEGOVY]

Obrázek 16. Graf kumulativní incidence procentuálního podílu pacientů v čase od randomizace do první MACE (SmPC WEGOVY)

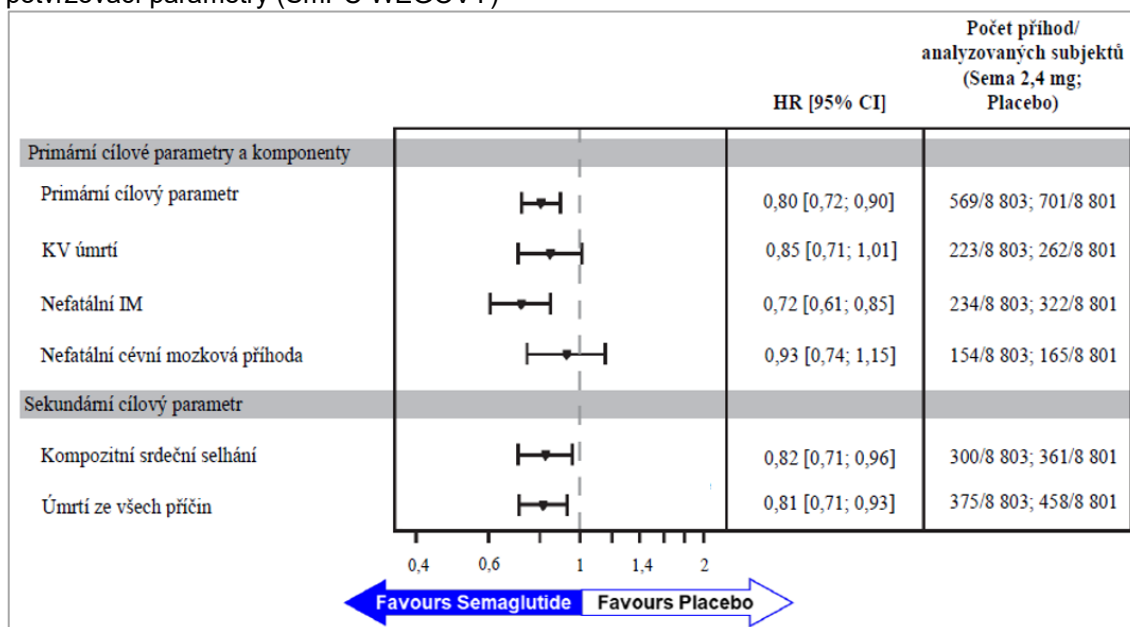


Údaje z období ve studii. Kumulativní odhady incidence jsou založeny na době od randomizace do prvního MACE potvrzeného EAC s non-KV úmrtím modelovaným jako konkurenční riziko pomocí Aalen-Johansenova odhadu. Subjekty bez relevantních příhod byly cenzorovány na konci období jejich pozorování ve studii. Doba od randomizace do prvního MACE byla analyzována pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik s léčbou jako kategorickým fixním faktorem. Poměr rizik a interval spolehlivosti jsou upraveny pro sekvenční uspořádání skupiny pomocí řazení podle poměru pravděpodobnosti. Osa x je zkrácena na 50 měsíců, kdy přibližně 10 % populace bylo stále ve studii.

HR: poměr rizik CI: interval spolehlivosti, Sema 2,4 mg: semaglutid 2,4 mg.

KV: kardiovaskulární, EAC: komise posuzující příhody, MACE: závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda.

Obrázek 17: Čárový graf doby od randomizace do první MACE; složky MACE a sekundární potvrzovací parametry (SmPC WEGOVI)



Údaje z období ve studii. Doba od randomizace do primárního cílového parametru byla analyzována pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik s léčbou jako kategorickým fixním faktorem. Subjekty bez relevantních příhod byly na konci období jejich pozorování cenzorovány. Pro primární cílový parametr byly HR a CI upraveny pro sekvenční uspořádání skupiny pomocí řazení podle poměru pravděpodobnosti. Sekundární cílové parametry nejsou pod kontrolou multiplicity. KV úmrtí zahrnuje kardiovaskulární úmrtí i neurčenou příčinu smrti.

HR: poměr rizika CI: Interval spolehlivosti, Sema 2,4 mg: semaglutid 2,4 mg.

KV: kardiovaskulární, IM: infarkt myokardu, kompozitní srdeční selhání (HF) sestávající se z hospitalizace pro srdeční selhání, urgentní návštěvy se srdečním selháním nebo KV úmrtí.

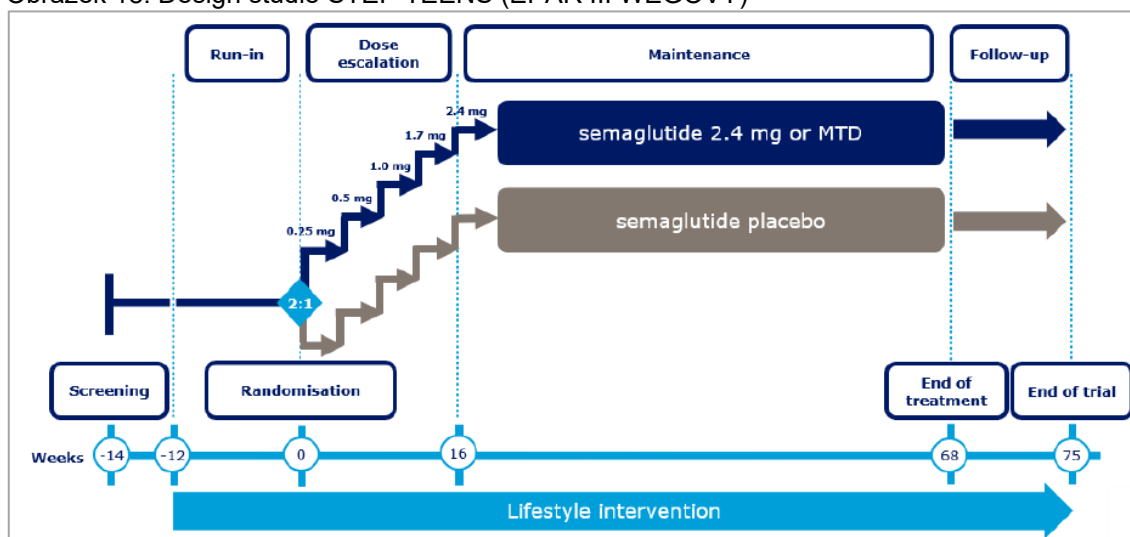
A-3.1.3 Souhrn

Subkutánní podání semaglutidu v dávce 2,4 mg 1 x týdně bylo během 39,8 měsíců (průměrná doba sledování) u pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a nadváhou nebo obezitou bez anamnézy diabetu mellitu superiori v porovnání s placebem a vedlo ke klinicky významnému snížení incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních infarktů myokardu nebo nefatálních cévních mozkových příhod. Léčivá látka semaglutid podaná subkutánně 1 x týdně v dávce 2,4 mg zredukovala polymorbiditu úpravou tělesné hmotnosti.

A-3.2 Hlavní klinická studie STEP TEENS (NCT04102189, Weghuber et al. 2022, Kelly et al. 2023, SmPC WEGOVY, EPAR III WEGOVY)

Klinická studie STEP TEENS byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie fáze III, která hodnotila účinnost a bezpečnost semaglutidu podávaného jednou týdně v porovnání s placebem. Do klinické studie byli zařazeni dospívající ve věku od 12 do 18 let s obezitou nebo s nadváhou a s přítomností alespoň jedné komorbiditě související s hmotností. Klinická studie byla před randomizací zahájena 12týdenní nefarmakologickou intervencí, která zahrnuje poradenství v oblasti stravování (dieta se sníženým obsahem kalorií) a konzultací v oblasti fyzické aktivity (střední až vysoká zátěž, 60 minut denně) za účelem redukce tělesné hmotnosti s pokračováním po celou dobu klinické studie až do jejího ukončení (75 týden). Po randomizaci (2:1) došlo k navyšování dávky (16 týdnů), následované udržovacím obdobím a ukončené 7týdenním obdobím sledování (follow up), obrázek 18. (SmPC WEGOVY, EPAR III WEGOVY, Kelly et al. 2023)

Obrázek 18. Design studie STEP TEENS (EPAR III WEGOVY)



A-3.2.1 CÍLOVÉ PARAMETRY

Cílové parametry sledování vyhodnocovaly změnu od výchozí hodnoty do 68. týdne. (EPAR III WEGOVY)

Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna BMI. **Podpůrnými sekundárními cílovými parametry** byla změna tělesné hmotnosti, BMI, obvodu pasu, BMI na 95. percentilu. K **potvrzujícím sekundárním cílovým parametrům** patřilo vyhodnocení podílu pacientů, který dosáhl redukce tělesné hmotnosti $\geq 5\%$. K dalším **podpůrným cílovým parametrům** patřil podíl pacientů, který dosáhla redukce BMI $\geq 5\%$ a úbytku tělesné hmotnosti $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ nebo $\geq 20\%$. (EPAR III WEGOVY)

Sekundární cílové parametry sledovaly kardiometabolické rizikové faktory, a to změnu hodnot systolického a diastolického krevního tlaku, hladin lipidového spektra, jaterního enzymu alanintransferázy (ALT), hladiny HbA1c. (**podpůrné sekundární cílové parametry**). Průzkumné (exploratory) cílové parametry hodnotily kvalitu života pacientů. [EPAR III WEGOVY]

A-3.2.2 VÝSLEDKY

V primárním, podpůrném a potvrzujících sekundárních cílových parametrech prokázal semaglutid superioritu v porovnání s placebem, obrázek 19. Na konci léčby (68. týden) bylo zlepšení BMI u semaglutidu superiorní a klinicky významné ve srovnání s placebem, odhadovaná změna BMI v 68 týdnu byla -16,14 % (semaglutid) oproti +0,61 % (placebo). Zároveň ve skupině se semaglutidem (SEMA) dosáhl vyšší podíl pacientů (72,5 %) minimálně 5% tělesného úbytku oproti placebo (17,7 %), obdobně při úbytku tělesné hmotnosti ≥ 10 % [61,8 % (SEMA) vs. 8,1 % (PBO)] a ≥ 15 % [53,4 % (SEMA) vs. 4,8 % (PBO)]. (SmPC WEGOVY, EPAR III WEGOVY)

Sekundární cílový parametr ukázal pozitivní vliv semaglutidu na kardiometabolické rizikové faktory v porovnání s placebem, který se projevil klinicky a statisticky významným poklesem systolického krevního tlaku, obrázek 20, hladiny HbA1c, jaterního enzymu ALT a pozitivní změnou lipidového spektra ve skupině se semaglutidem oproti placebové větvi. (EPAR III WEGOVY)

Obrázek 19. Výsledky klinické studie STEP TEENS v 68. týdnu (**primární, potvrzující a podpůrné sekundární cílové parametry**) (SmPC WEGOVY)

	Semaglutid 2,4 mg	Placebo
Úplný analyzovaný soubor (n)	134	67
BMI		
Výchozí hodnota (BMI)	37,7	35,7
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ^{1,2}	-16,1	0,6
Rozdíl (%) oproti placebo ¹ [95% CI]	-16,7 [-20,3; -13,2]*	-
Výchozí hodnota (BMI SDS)	3,4	3,1
Změna oproti výchozí hodnotě v BMI SDS ¹	-1,1	-0,1
Rozdíl oproti placebo ¹ [95% CI]	-1,0 [-1,3; -0,8]	-
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	109,9	102,6
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ¹	-14,7	2,8
Rozdíl (%) oproti placebo ¹ [95% CI]	-17,4 [-21,1; -13,8]	-
Změna (kg) oproti výchozí hodnotě ¹	-15,3	2,4
Rozdíl (kg) oproti placebo ¹ [95% CI]	-17,7 [-21,8; -13,7]	-
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti $\geq 5\%$ ³	72,5*	17,7
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti $\geq 10\%$ ³	61,8	8,1
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti $\geq 15\%$ ³	53,4	4,8
Obvod pasu (cm)		
Výchozí hodnota	111,9	107,3
Změna oproti výchozí hodnotě ¹	-12,7	-0,6
Rozdíl oproti placebo ¹ [95% CI]	-12,1 [-15,6; -8,7]	-

* $p < 0.0001$ (neupravené 2stranné) pro superioritu. ¹ Odhad pomocí modelu ANCOVA s využitím vícenásobné imputace na základě všech dat bez ohledu na ukončení randomizované léčby nebo zahájení podávání jiných antiobezitik nebo bariatrické operace. ² Během studie byla randomizovaná léčba trvale ukončena u 10,4 % a 10,4 % pacientů randomizovaných k léčbě semaglutidem 2,4 mg, respektive placebem. Za předpokladu, že všichni randomizovaní pacienti zůstali v léčbě a nedostali další antiobezitní terapie, byly odhadované změny BMI od randomizace do 68. týdne na základě smíšeného modelu opakovaných měření, včetně všech pozorování až do prvního přerušení léčby -17,9 % u semaglutidu 2,4 mg a 0,6 % u placeba. ³ Odhadnuto z logistického regresního modelu na základě stejného postupu imputace jako v primární analýze.

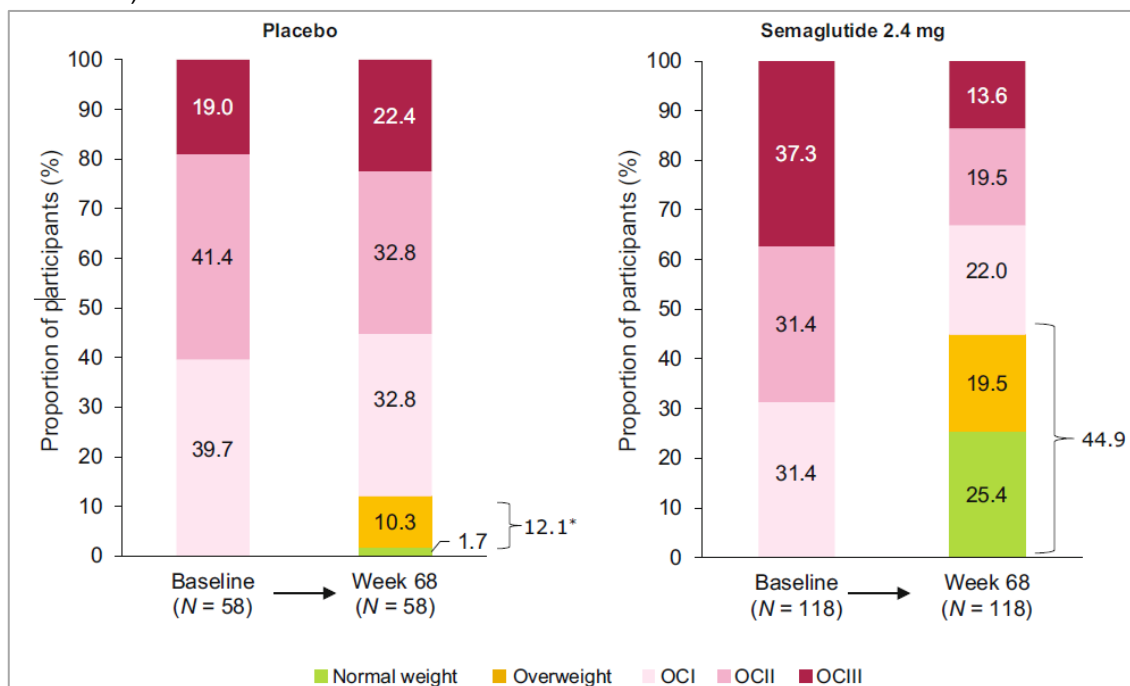
Obrázek 20. Změna systolického krevního tlaku v 68. týdnu (**sekundární cílový parametr**) (SmPC WEGOVY)

	Semaglutid 2,4 mg	Placebo
Úplný analyzovaný soubor (n)	134	67
Systolický krevní tlak (mmHg)		
Výchozí hodnota	120	120
Změna oproti výchozí hodnotě ¹	-2,7	-0,8
Rozdíl oproti placebo ¹ [95% CI]	-1,9 [-5,0; 1,1]	-

A-3.2.3 Souhrn

U dospívajících ve věku od 12 do 18 let s obezitou nebo s nadváhou a s přítomností alespoň jedné komorbiditu vedla léčba semaglutidem v dávce 2,4 mg jednou týdně v kombinaci s intervencí v životním stylu ke klinicky významnému pozitivnímu vlivu na systolický krevní tlak a ke klinicky významně většímu úbytku tělesné hmotnosti, obvodu pasu a snížení BMI se změnou kategorie BMI, obrázek 21, než samotná intervence v životním stylu. (Weghuber et al. 2022, Kelly et al. 2023) **Léčivá látka semaglutid podaná subkutánně 1 x týdně v dávce 2,4 mg zlepšila rozložení kategorií BMI, a proto se dá očekávat, že zredukovala stávající a očekávanou polymorbiditu dospívajících úpravou tělesné hmotnosti.**

Obrázek 21. Rozložení kategorií BMI na začátku a v 68. týdnu klinické studie STEP TEENS (Kelly et al. 2023)



This analysis includes 118 participants in the semaglutide arm and 58 patients in the placebo arm who had BMI calculated at baseline and at week 68. *Sum of normal weight and overweight proportion of participants based on unrounded data. BMI categories according to CDC are based on BMI growth charts (normal weight: BMI ≥ 5 th to < 85 th percentile; overweight: BMI ≥ 85 th to < 95 th percentile; OCI: BMI ≥ 95 th to $< 120\%$ of the 95th percentile; OCII: BMI $\geq 120\%$ of the 95th percentile to $< 140\%$ of the 95th percentile; OCIII: BMI $\geq 140\%$ of the 95th percentile). CDC, Centers for Disease Control and Prevention; OCI, obesity class I; OCII, obesity class II; OCIII, obesity class III

A-4 Souhrn ke zdravotně-ekonomické evidenci

Souhrn ke zdravotně-ekonomické evidenci je předložen v samostatně předkládané ekonomické části strukturovaného podání.

A-5 Vysoce inovativní léčba (VILP)

Žadatel nepožaduje pro léčivou látku semaglutid v indikaci redukce polymorbidity úpravou tělesné hmotnosti statut vysoce inovativního léčiva.

A-6 Léčivý přípravek určený pro léčbu vzácné onemocnění (LPVO)

Žadatel nepožaduje pro léčivou látku semaglutid v indikaci redukce polymorbidity úpravou tělesné hmotnosti stanovení úhrady dle ustanovení § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění.

ČÁST B Postavení v klinické praxi

B-1 Terapeutická indikace a podskupina pacientů, pro kterou je požadována úhrada, nebo které se žádost týká

Dospělí

Přípravek Wegovy je indikován jako doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné hmotnosti, včetně úbytku tělesné hmotnosti a udržování tělesné hmotnosti u dospělých s počáteční hodnotou indexu tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI)

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezita) nebo
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadváha) za přítomnosti alespoň jedné komorbidity související s hmotností, např. s dysglykemií (prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu), hypertenzí, dyslipidemií, obstrukční spánkovou apnoí nebo kardiovaskulárním onemocněním.

Výsledky studií týkající se snížení kardiovaskulárního rizika, srdečního selhání souvisejícího s obezitou a studované populace viz bod 5.1.

Dospívající (≥ 12 let)

Přípravek Wegovy je indikován jako doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné hmotnosti u dospívajících ve věku od 12 let s:

- obezitou* a
- tělesnou hmotností nad 60 kg.

Léčba přípravkem Wegovy má být přerušena a přehodnocena, pokud se u dospívajících pacientů po 12 týdnech léčby dávkou 2,4 mg nebo maximální tolerovanou dávkou nesníží BMI alespoň o 5 %.

*Obezita (BMI > 95. percentil) definovaná v růstových grafech BMI podle pohlaví a věku (CDC gov) (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Hraniční body BMI pro obezitu (≥ 95 . percentil) podle pohlaví a věku u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších (kritéria CDC)

Věk (roky)	BMI (kg/m^2) u 95. percentilu	
	Muži	Ženy
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,2
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

B-2 Požadované podmínky úhrady

A) L/ PED

Semaglutid s. c. jednou týdně je hrazen u dospívajících ve věku od 12 let do věku 18 let s obezitou (BMI > 97. percentil) a tělesnou hmotností nad 60 kg, jako doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné hmotnosti.

Nedojde-li po 12 týdnech léčby dávkou 2,4 mg nebo maximální tolerovanou dávkou ke snížení BMI alespoň o 5 %, přípravek není dále hrazen.

B) L/ KAR, INT

Semaglutid s. c. jednou týdně je hrazen u pacientů s BMI ≥ 27 , kteří prodělali Infarkt Myokardu.

Pacientům s anamnézou diabetu 1. nebo 2. typu, nebo s diagnostikovaným srdečním selháním NYHA třídy IV, není přípravek hrazen.

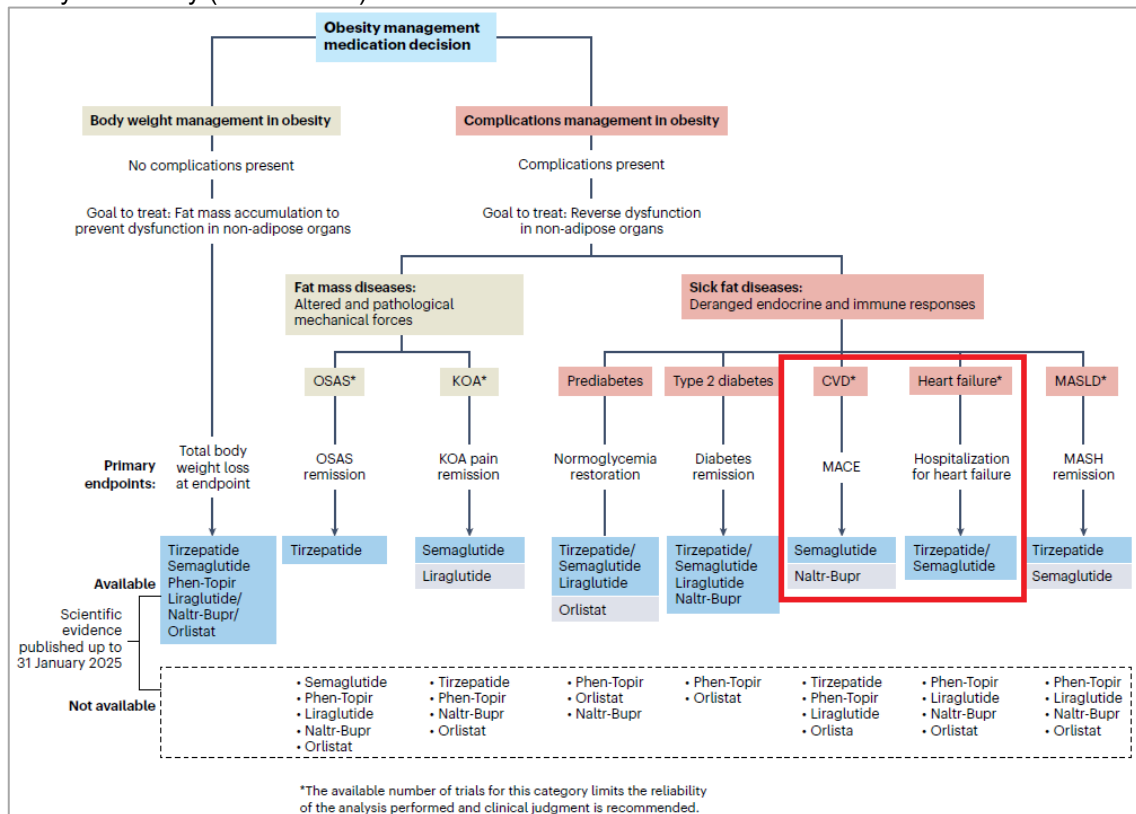
B-3 Doporučené postupy

B-3.1 DOSPĚLÁ POPULACE

Recentní evropské doporučené postupy publikované v říjnu 2025 doporučují podání semaglutidu pro regulaci tělesné hmotnosti u obezity a při léčbě komplikací obezity, kterými jsou: osteoartróza kolene (KOA, knee osteoarthritis), prediabetes a diabetes mellitus 2. typu, **kardiovaskulární onemocnění**, srdeční selhání a metabolická dysfunkce spojená se steatózou jater (^{MASLD}, Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease), obrázek 22. (EASO 2025)

České doporučené pro praktické lékaře (2023) zařazují obecně medikamentózní léčbu u obezity při přítomnosti chronických onemocnění a orgánovém poškození (funkční klasifikace obezity). Použití farmakoterapie doporučují k prohloubení efektu redukční stravy, k zajištění dlouhodobého poklesu tělesné hmotnosti i ke stabilizaci úbytku hmotnosti. Podání farmakoterapie doporučené postupy indikují u pacientů s BMI ≥ 30 kg/m² a u pacientů s BMI nad 27 kg/m² s komplikacemi (diabetes mellitus 2. typu, dyslipidemie, arteriální hypertenze, syndrom spánkové apnoe a další), které nejsou kontraindikací pro podávání příslušného léku. (GP DP 2023)

Obrázek 22. Algoritmus léčby pro pacienty s obezitou dle European Association for the Study of Obesity (EASO 2025)



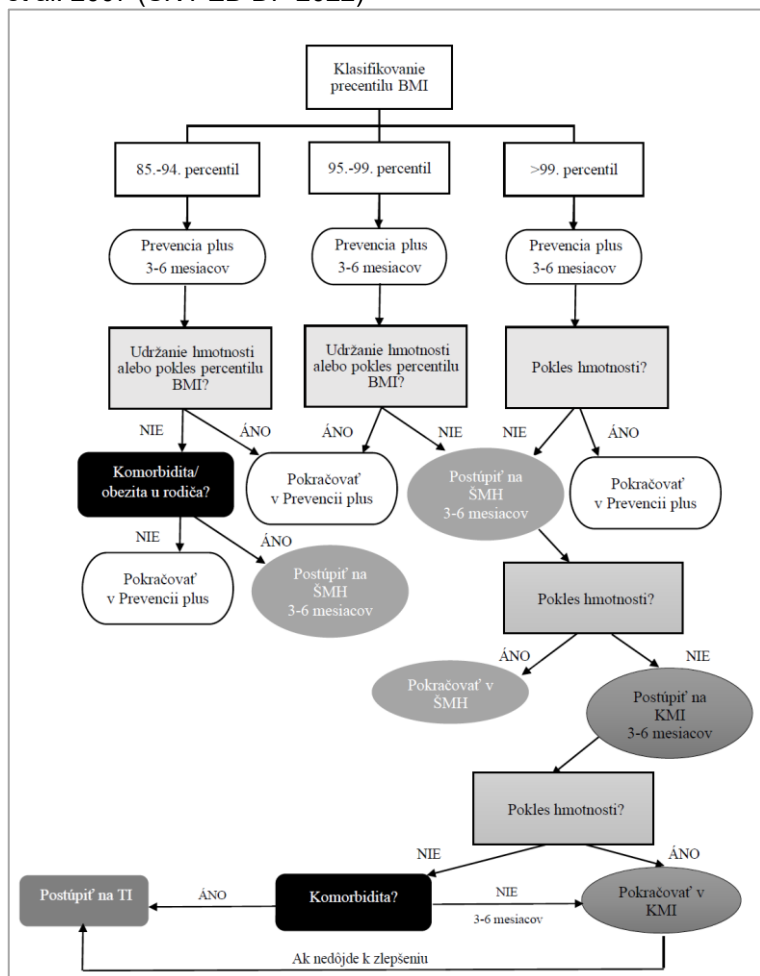
Color coding reflects statistical significance: blue shading indicates statistically significant effects; gray shading denotes obesity medications tested without significant effects.

B-3.2 DĚTSKÁ POPULACE

Slovenské doporučené postupy managementu dětského a adolescentního pacienta s obezitou a nadváhou z roku 2022 uvádí z farmakoterapie pouze léčivou látku orlistat. Farmakoterapie obecně je zařazena do terciální intervence (TI) spolu s nepřetržitým poradenstvím v oblasti stravovacích návyků, fyzickou aktivitou se zvažováním změny stravování, výraznou nízkoenenergetickou dietou a chirurgickým zákrokem, obrázek 23. (SK PED DP 2022)

Český doporučený postup léčby dětské obezity (publikace Marinov, Pastucha a kol. 2012) farmakologickou léčbu obezity neuvádí. Pilotní projekt BE FIT 24 je cílen na sběr dat, vyhodnocení prediktorů zdravotního stavu dětské populace včetně přípravy plošného zdravotně preventivního programu a je určen pro děti ve věku 6 až 11 let, kteří mají nadváhu (BMI 90. až 97. percentil). (BE FIT 24)

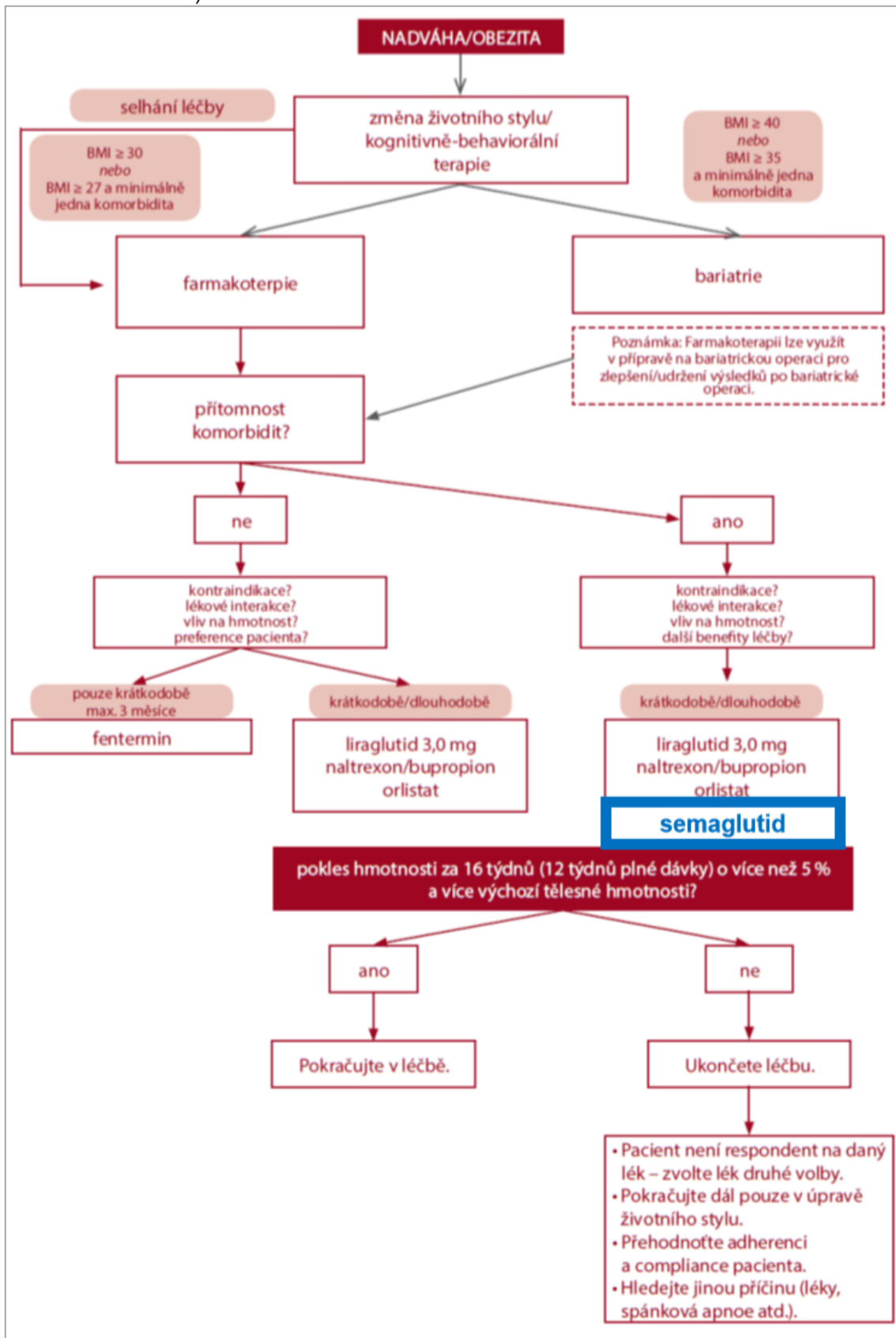
Obrázek 23. Doporučený léčebný postup u adolescentů od 12 do 18 let, upravené podle Speaker et al. 2007 (SK PED DP 2022)



B-4 Schéma managementu léčby

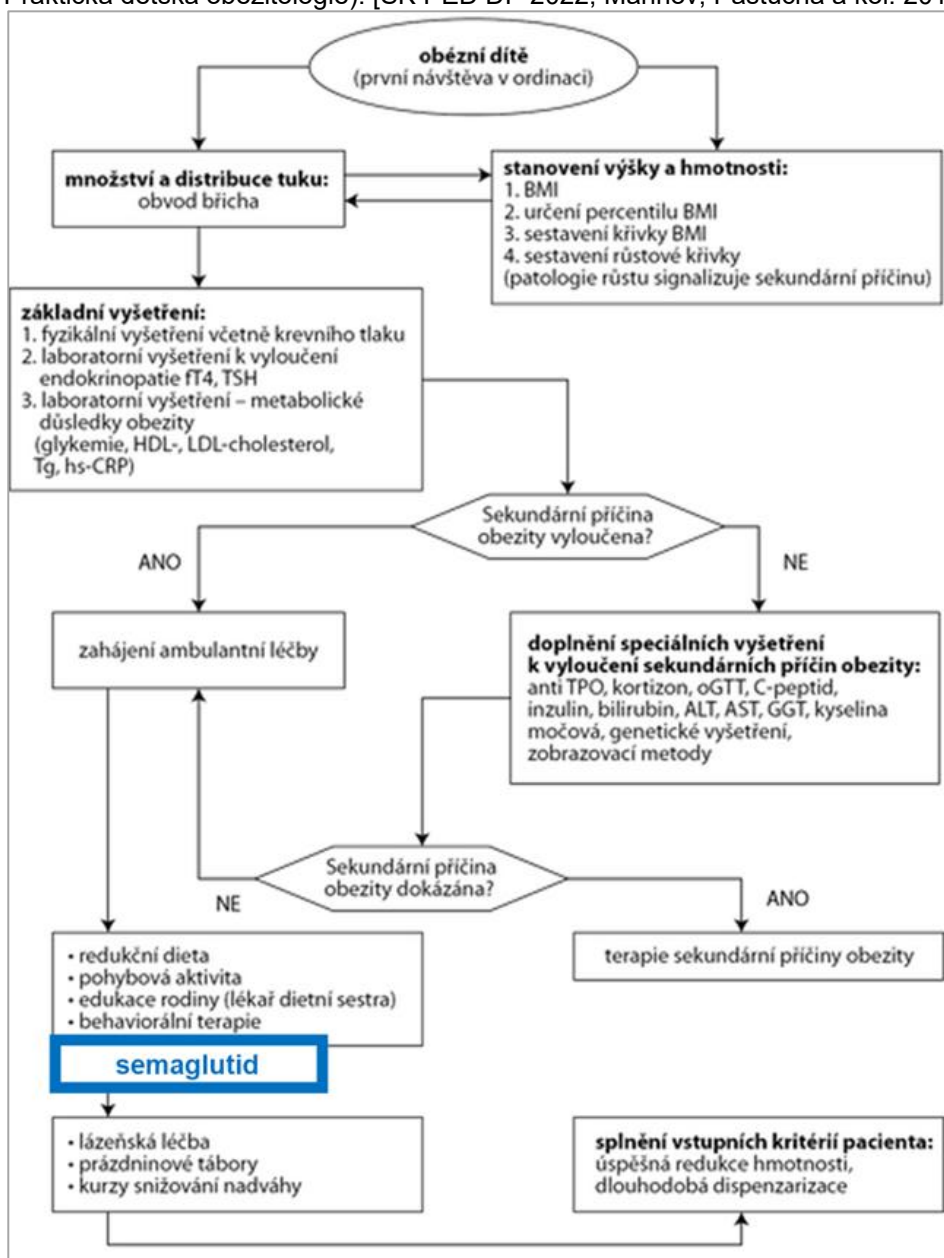
B-4.1 DOSPĚLÍ

Obrázek 24. Schéma managementu léčby dospělých pacientů se zařazením semaglutidu u té skupiny pacientů, kteří splňují navržené indikační omezení podmínek úhrady (zpracováno podle Stanoviska OS 2021).



B-4.2 DOSPÍVAJÍCÍ

Obrázek 25. Schéma managementu léčby dospívajících pacientů se zařazením semaglutidu u té skupiny pacientů, kteří splňují navržené indikační omezení podmínek úhrady (zpracováno podle slovenského dokumentu „Komplexný manažment detského a adolescentného pacienta s obezitou a nadváhou a doporučeného postupu léčby dětské obezity publikovaného v knize Praktická dětská obezitologie). [SK PED DP 2022, Marinov, Pastucha a kol. 2012]



B-5 Možné komparátory

V české klinické praxi jsou možným nefarmakologickým komparátorem semaglutidu bariatrické (chirurgické a endoskopické) zákroky používané u dospělých a dospívajících pacientů. (SK PED DP 2022, EASO 2025, Stanoviska OS 2021)

V české klinické praxi jsou možným farmakologickým komparátorem semaglutidu u dospělých pacientů léčivé látky tirzepatid, liraglutid, fentermin a kombinace léčivých látek naltrexon/bupropion, fentermin/topiramát, u dospívajících pacientů na zodpovědnost předepisujícího lékaře léčivá látka orlistat, která je uváděná v doporučených postupech, ale u dětí

a dospívajících mladších 19 let ji nebyla stanovena bezpečnost a účinnost. (SK PED DP 2022, EASO 2025, SmPC Xenical)

B-6 Relevantní komparátory

V české klinické praxi nejsou bariatrické (chirurgické a endoskopické) zákroky relevantním komparátorem, protože jsou používány u odlišné skupiny pacientů, než je cílová skupina pacientů WEGOVI. (SK PED DP 2022, EASO 2025, Stanoviska OS 2021)

Léčivý látka fentermin a kombinace léčivých látek naltrexon/bupropion nejsou v České republice registrovány. (SÚKL)

Léčivé přípravky s obsahem léčivé látky tirzepatid (Mounjaro), liraglutid (Plyzari, Saxenda, Victoza) a kombinace léčivých látek fentermin/topiramát (Qsiva) jsou v České republice registrovány, avšak nebyla jim stanovena výše a podmínky úhrady, resp. výše a podmínky úhrady u cílové populace, a proto nejsou obvykle hrazenou léčbou. (SÚKL, SCAU)

V souladu s požadavkem Ústavu, kdy by za relevantní komparátor měl být uvažován komparátor, který je běžně / obvykle používán a hrazen z prostředků veřejného pojištění a současně v situaci, kdy na českém trhu není dostupný léčivý přípravek, kterému byla stanovena výše úhrady (SCAU), a která by byla podávána u cílové skupiny populace WEGOVI, je na místě pro účely hodnocení jako relevantní komparátor považovat standardní terapii (základní scénář).

B-7 Druh klinické evidence

Specifikujte druh klinické evidence, která je obsažena ve vašem podání a která byla použita jako základ pro analýzu komparativní účinnosti a bezpečnosti a farmakoekonomické analýzy (tj. pro podporu stanovení nebo nestanovení úhrady dle srovnatelné účinné terapie, zařazení nebo nezařazení do referenční/pseudoreferenční skupiny, jako vstupní evidence pro nákladovou efektivitu, aj.). V případě většího počtu komparátorů nebo více druhů evidence zaškrtněte všechna relevantní políčka a uveďte v posledním sloupci, ke kterému komparátoru se daný druh evidence vztahuje.

Typ klinické evidence použité pro	Klinickou analýzu	Komparátor č. nebo název
Přímé srovnání		
Studie s aktivní kontrolou	☐	
Placebem kontrolovaná studie	☒	SELECT (NCT03574597) STEP TEENS (NCT04102189)
Meta-analýza	☐	
Nepřímé srovnání		
Naivní nebo neupravené nepřímé srovnání	☐	
Upravené nepřímé srovnání (Bucherovo srovnání)	☐	
Síťová meta-analýza nebo mixed-treatment comparison (nepřímé)	☐	
Síťová meta-analýza nebo mixed-treatment comparison (jak přímé, tak nepřímé)	☐	
Matched-adjusted indirect comparison	☐	
Další metody	☐	
Jiné (např. studie bez komparátoru)		
<i>Uveďte typ evidence</i>	☐	
Existují další relevantní důkazy k účinnosti či bezpečnosti, které nebyly v podání zahrnuty?	NE ☐ ANO ☐	

Jestliže existují další relevantní důkazy, uveďte důvody, proč nebyly zahrnuty:

ČÁST C Komparativní účinnost

C-1 Přehled klinické evidence

Studie č.*	Základní design studie	Počet pacientů	Hodnocené intervence a počet zařazených pacientů	Zdroj financování	Ref.
1.	The researchers are doing the study to see if semaglutide may reduce the risk of having cardiovascular events in patients with overweight or obesity and with prior cardiovascular disease. The participant will either get semaglutide (active medicine) or placebo ("dummy" medicine). Which treatment the participants get is decided by chance. The participant's chance of getting semaglutide or placebo is the same. The participant will get the study medicine in a pen. The participants will need to use the pen to inject the study medicine in a skinfold once a week. The study will last for about 2.5 to 5 years. Participants will have up to 25 clinic visits with the study doctor. (SELECT, NCT03574597 ClinicalTrials.gov)	n= 17 604	Semaglutid (SEMA) n = 8 803 Placebo (PBO) n = 8 801	Novo Nordisk A/S	Lincoff et al. 2023

2	This study will look at the change in teenagers' body weight from the start to the end of the study. This is to compare the effect on body weight in teenagers taking semaglutide (a new medicine) and teenagers taking "dummy" medicine. The teenagers in the study and their parents will also have talks with study staff about healthy food choices, how to be more physically active and what they can do to help the teenagers lose weight. The teenagers will either get semaglutide or "dummy" medicine - which treatment is decided by chance. The teenagers will take 1 injection every week, on the same day of the week for about 15 months. The study medicine is injected with a thin needle in a skin fold in the stomach, thigh or upper arm. The teenagers will have 17 clinic visits, will have blood samples taken and will have to complete questionnaires and keep a diary. All this will be explained before study start. (STEP TEENS, NCT04102189 ClinicalTrials.gov)	n = 201	Semaglutid (SEMA) n = 134 Placebo (PBO) n = 67	Novo Nordisk A/S	Weghuber et al. 2022, EPAR III WEGOVY
---	---	---------	--	------------------	---------------------------------------

C-1.1 Design studie

Studie č.	Sledovaná populace	Zařazovací kritéria	Vylučovací kritéria
1.	The patients were 45 Years and older	<u>Inclusion Criteria:</u> Informed consent obtained before any trial-related activities. Trial-related	<u>Exclusion Criteria:</u> <u>Cardiovascular-related:</u> Any of the following: myocardial infarction, stroke, hospitalisation

	(Adult, Older Adult)	activities are any procedures that are carried out as part of the trial, including activities to determine suitability for the trial Male or female, age greater than or equal to 45 years at the time of signing informed consent Body mass index (BMI) greater than or equal to 27 kg/m² Have established cardiovascular (CV) disease as evidenced by at least one of the following: prior myocardial infarction; prior stroke (ischemic or haemorrhagic stroke); or symptomatic peripheral arterial disease (PAD), as evidenced by intermittent claudication with ankle-brachial index (ABI) less than 0.85 (at rest), or peripheral arterial revascularization procedure, or amputation due to atherosclerotic disease	for unstable angina pectoris or transient ischaemic attack within the past 60 days prior to the day of screening Planned coronary, carotid or peripheral artery revascularisation known on the day of screening Presently classified as being in New York Heart Association (NYHA) Class IV heart failure <u>Glycaemia-related:</u> HbA1c greater than or equal to 48 mmol/mol (6.5 %) as measured by the central laboratory at screening History of type 1 or type 2 diabetes (history of gestational diabetes is allowed) Treatment with glucose-lowering agents within 90 days before screening Treatment with any glucagon-like-peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) within 90 days before screening <u>General safety:</u> History or presence of chronic pancreatitis Presence of acute pancreatitis within the past 180 days prior to the day of screening Personal or first degree relative(s) history of multiple endocrine neoplasia type 2 or medullary thyroid carcinoma End stage renal disease or chronic or intermittent haemodialysis or peritoneal dialysis Presence or history of malignant neoplasms within the past 5 years prior to the day of screening. Basal and squamous cell skin
--	----------------------	---	--

			cancer and any carcinoma in-situ are allowed Severe psychiatric disorder which in the investigator's opinion could compromise compliance with the protocol Known or suspected hypersensitivity to trial products or related products Previous participation in this trial. Participation is defined as randomisation Receipt of any investigational medicinal product within 30 days before screening Female who is pregnant, breast-feeding or intends to become pregnant or is of child-bearing potential and not using a highly effective contraceptive method Any disorder, unwillingness or inability, which in the investigator's opinion, might jeopardise the participant's safety or compliance with the protocol
2	The patients were 12 Years to <18 Years of Age (Child)	<u>Inclusion Criteria:</u> Informed consent of parent(s) or legally acceptable representative of subject and child assent, as appropriate obtained before any trial-related activities. Trial-related activities are any procedures that are carried out as part of the trial, including activities to determine suitability for the trial Male or female, ages 12 to below 18 years at the time of signing informed consent BMI equal to or above 95th percentile OR equal to or above 85th percentile (on gender and age-specific growth charts (CDC.gov)) with 1 or more weight related	<u>Exclusion Criteria:</u> Prepubertal subjects (Tanner stage 1) History of type 1 diabetes A self-reported (or by parent(s)/legally acceptable representative where applicable) change in body weight above 5 kg (11 lbs) within 90 days before screening irrespective of medical records Subjects with secondary causes of obesity (i.e., hypothalamic, monogenic or endocrine causes) For subjects with type 2 diabetes only: Uncontrolled and potentially unstable diabetic retinopathy or maculopathy. Verified by a fundus examination performed within the

		comorbidity (treated or untreated): hypertension, dyslipidaemia, obstructive sleep apnoea or type 2 diabetes History of at least one self-reported unsuccessful dietary effort to lose weight <u>For subjects with type 2 diabetes at screening the following inclusion criteria apply in addition:</u> - HbA1c equal to or below 10.0 % (86 mmol/mol) as measured by central laboratory at screening	past 90 days prior to screening. Pharmacological pupil-dilation is a requirement unless using a digital fundus photography camera specified for non-dilated examination
--	--	---	--

C-1.2 Výstupy použité jako sledované parametry studie

Studie č.	Sledované parametry týkající se klinického přínosu	Sledované parametry týkající se kvality života	Další sledované parametry (čerpání péče, atd.)
1	Zdroj: SmPC WEGOVY, EPAR II WEGOVY, Linkoff et al. 2023 Suppl.		
	<u>Primární cílové parametry:</u> <u>první výskyt</u> závažné nežádoucí kardiovaskulární (CV) příhody (složený cílový parametr MACE sestávající z kardiovaskulárního úmrtí (včetně neurčené příčiny smrti), nefatálního infarktu myokardu (IM), nefatální cévní mozkové příhody (stroke) <u>Potvrzující sekundární cílové parametry:</u> <u>první výskyt</u> úmrtí z CV příčin, <u>první výskyt</u> kompozitního srdečního selhání: a) hospitalizace pro srdeční selhání, b) urgentní lékařská návštěva pro srdeční selhání, c) CV úmrtí <u>Sekundární cílové parametry:</u> sledování: - mortality, - CV rizikových faktorů, - metabolismu glukózy, - tělesné hmotnosti, - renálních funkcí.	<u>Sekundární cílové parametry:</u> Změna EQ-5D-5L hodnocená pacientem	Bezpečnost: nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky

	Potvrzující sekundární parametry: čas od randomizace do úmrtí ze všech příčiny Podpůrné sekundární cílové parametry: od randomizace do 104. týdne sledování změny: systolického a diastolického krevního tlaku (mmHg), tepové frekvence (tepů/min), hladiny CRP, glykovaného hemoglobinu, lipidového spektra, tělesné hmotnosti, obvodu v pase.		
2	Zdroj: EPAR III WEGOVY, Weghube et al. 2022		
	Hodnocení změny od výchozí hodnoty do 68. týdne <u>Primární cílový parametr:</u> Procentuální změna BMI Potvrzující sekundární cílový parametr: podíl pacientů, který dosáhl úbytek tělesné hmotnosti $\geq 5\%$ Podpůrné sekundární cílové parametry sledování změny: - tělesné hmotnosti, - BMI, - obvodu pasu, - BMI na 95. percentilu. podíl účastníků, který dosáhl redukce tělesné hmotnosti $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$ a BMI $\geq 5\%$ <u>Sekundární cílové parametry:</u> Kardiometabolické rizikové faktory zahrnující změnu systolického krevního tlaku, lipidového spektra, jaterního enzymu ALT, hladiny HbA1c	Průzkumné (exploratory) cílové parametry: Změna kvality života hodnocená pacientem v dotazníku Impact of Weight on Quality of Life-Kids (IWQOL-Kids)	Sekundární cíle sledování: <u>Bezpečnost v parametrech:</u> Změny hladiny amylázy, lipázy, kalcitoninu Změny srdeční frekvence Výskyt nežádoucích účinků od zahájení studie do 75. týdne

C-1.3 Studie použité v rámci syntézy důkazů

V rámci syntézy důkazů a v rámci ekonomické analýzy byly použity studie uvedené v části B – 7. Druh klinické evidence.

C-1.4 Změny počtu pacientů v průběhu studií

Identifikátor studie	Rameno studie	Počet randomizovaných pacientů	Počet pacientů ztracených z dalšího sledování	Počet pacientů, kteří léčbu přerušili	Počet pacientů, kteří léčbu dokončili	Počet pacientů, kteří byli analyzováni
Studie 1		Zdroj: NCT03574597				
	semaglutid	8 803	192	67	8 544	8 803
	placebo	8 801	188	96	8 517	8 801
Studie 2		Zdroj: NCT04102189				
	semaglutid	134 133 (léčeno)	1	1	132	134 (účinek) 133 (bezpečnost)
	placebo	67	0	3	64	67 (účinek) 67 (bezpečnost)

C-1.5 Výsledky**C-1.5.1 Hlavní klinická studie SELECT (NCT03574597, Lincoff et al. 2023, Linkoff et al. 2023 Suppl., SmPC WEGOVY, EPAR II WEGOVY)****DEFINICE SLEDOVANÝCH CÍLŮ**Definice složeného cílového parametru závažných kardiovaskulárních příhod (MACE)

Složený cílový parametr sestával se z kardiovaskulárního úmrtí (včetně neurčené příčiny smrti), nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. (SmPC WEGOVY)

Definice kompozitního srdečního selhání (HF, heart failure)

Kompozitní srdeční selhání se skládalo z hospitalizace pro srdeční selhání, urgentní lékařská návštěva pro HF nebo kardiovaskulárního úmrtí. (SmPC WEGOVY)

Definice srdečního selhání

Srdeční selhání zahrnuje hospitalizaci pro srdeční selhání a urgentní ambulantní návštěvy. (Linkoff et al. 2023 Suppl.)

Hospitalizace pro srdeční selhání

Pacient je přijat do nemocnice (na minimálně 24 hodin) s primární diagnózou srdečního selhání s dokumentovanými novými nebo zhoršujícími se příznaky srdečního selhání při přijetí a pacient má objektivní důkazy o novém nebo zhoršujícím se srdečním selhání (fyzikální nálezy a/nebo laboratorní důkazy nebo invazivní diagnostické důkazy) a je mu zahájena nebo zintenzivněna příslušná odpovídající léčba. (Linkoff et al. 2023 Suppl.)

Urgentní lékařská návštěvy pro srdeční selhání

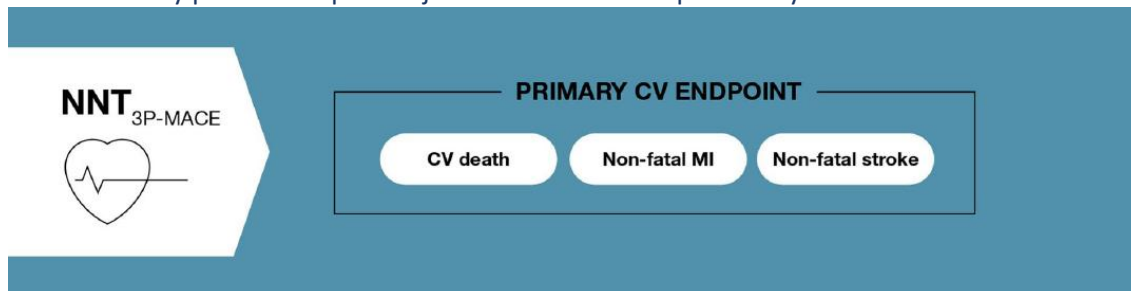
Pacient urgentně neplánovaně navštíví lékařskou pohotovost/ ambulanci z důvodů srdečního selhání (primární diagnóza), ale nesplňuje kritéria pro hospitalizaci kvůli srdečnímu selhání. (Linkoff et al. 2023 Suppl.)

Doba trvání expozice podávané medikaci

Průměrná doba trvání expozice semaglutidu nebo placebu v klinické studii u celkové populace byla $34,2 \pm 13,7$ měsíců (semaglutid: $33,3 \pm 14,4$ měsíců a placebo $35,1 \pm 13,0$ měsíců). (Lincoff et al. 2023)

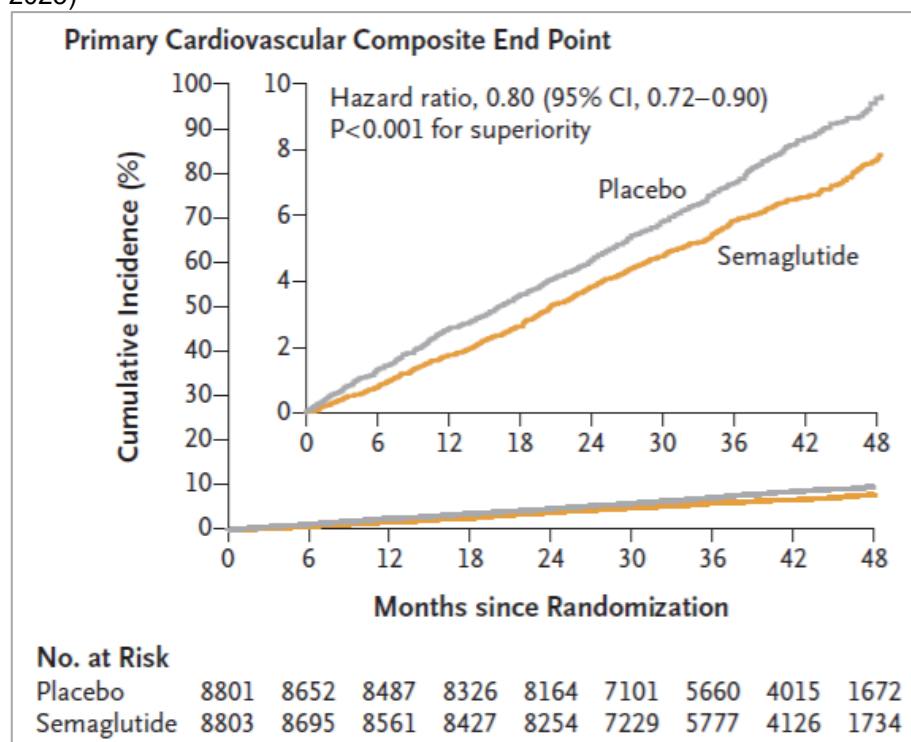
VÝSLEDKY

Primární cílový parametr a potvrzující sekundární cílové parametry



Primární cílový parametr hodnotil výskyt závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (složený cílový parametr). Složený cílový parametr MACE (úmrť z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda) se vyskytl u 6,5 % (569/ 8803) pacientů se semaglutidem a u 8,0 % (701/ 8801) pacientů s placebem při poměru rizika (Hazard ratio, HR) 0,80 (95% CI: 0,72 až 0,90; $p < 0,001$), obrázek 26. (Lincoff et al. 2023, SmPC WEGOVY)

Obrázek 26. Výskyt MACE (složený cílový parametr) **[primární cílový parametr]** (Lincoff et al. 2023)



Relativní snížení rizika MACE u účastníků užívajících semaglutid bylo 20 %, oproti placebové větvi měli o pětinu nižší riziko, že u nich dojde k závažné nežádoucí kardiovaskulární příhodě. Jednoleté a čtyřleté hodnoty NNT byly vypočítány na 125 a 58, obrázek 27. (Lübker et al. 2025)

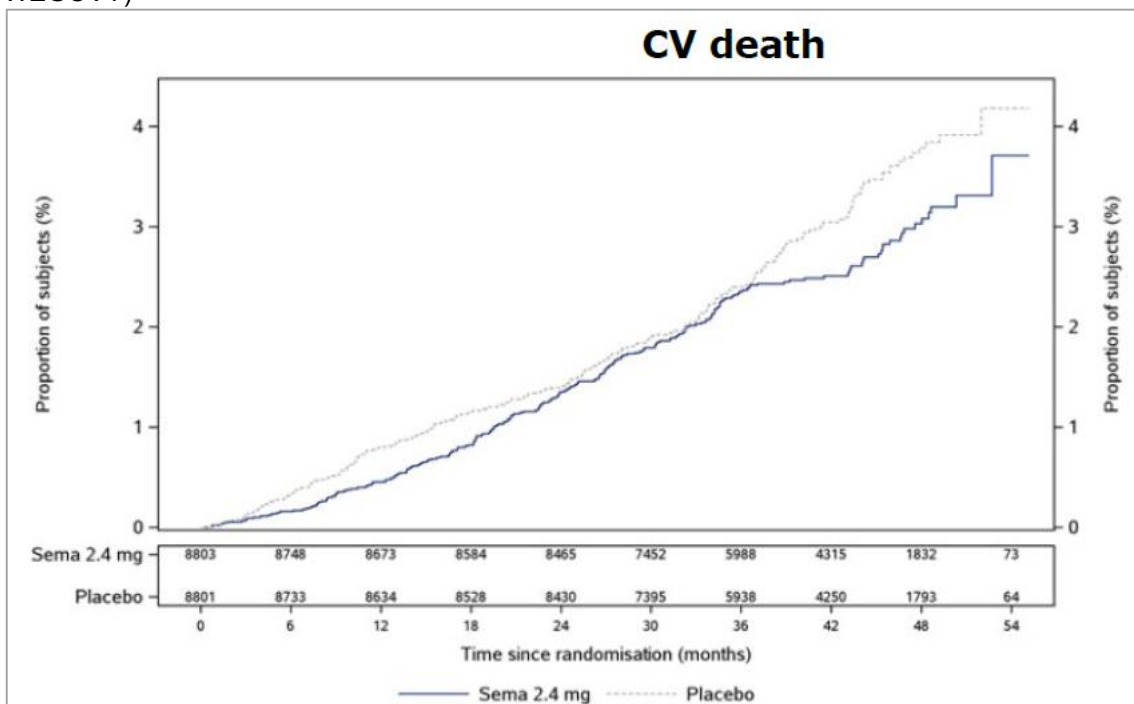
Obrázek 27. Hodnoty NNT pro MACE během prvních čtyř let léčby semaglutidem (Lübker et al. 2025)

	Timepoint			
	1 year	2 years	3 years	4 years
NNT _{3P-MACE}	125	125	87	58

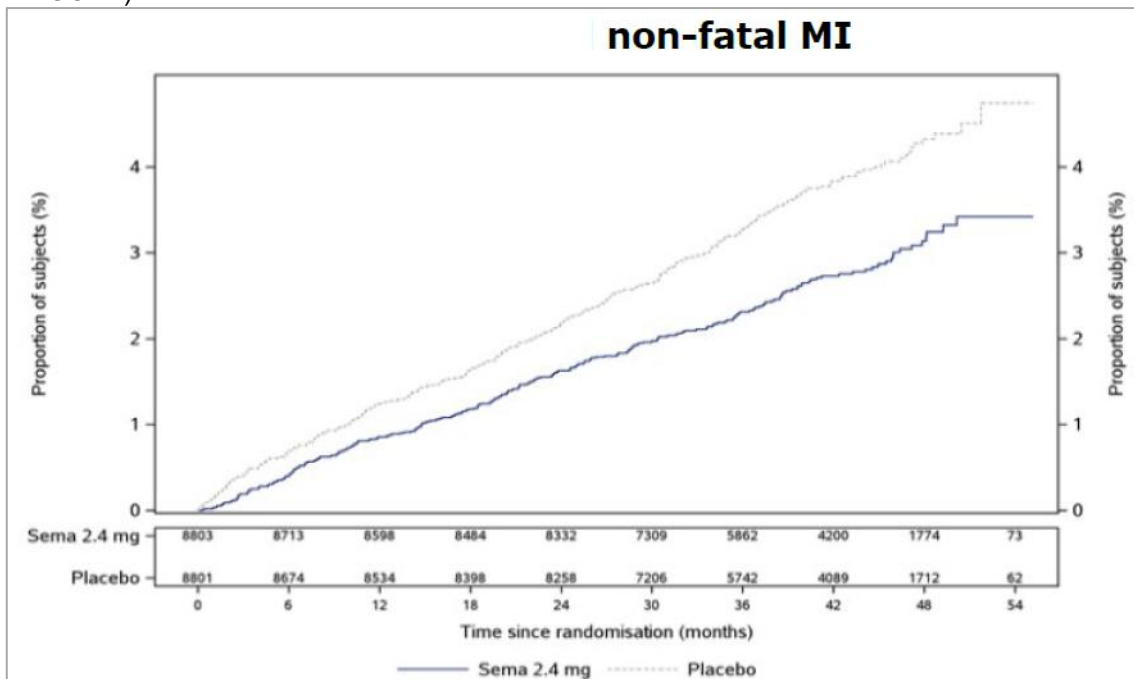
3P-MACE: závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda

Kumulativní křivky incidence jednotlivých složek MACE obecně sledovala podobný vzorec jako u celkové MACE, s okamžitým oddělením křivek po zahájení studie a toto oddělení přetrvávalo po celou dobu studie, obrázek 28, 29, 30. (EPAR II WEGOVY)

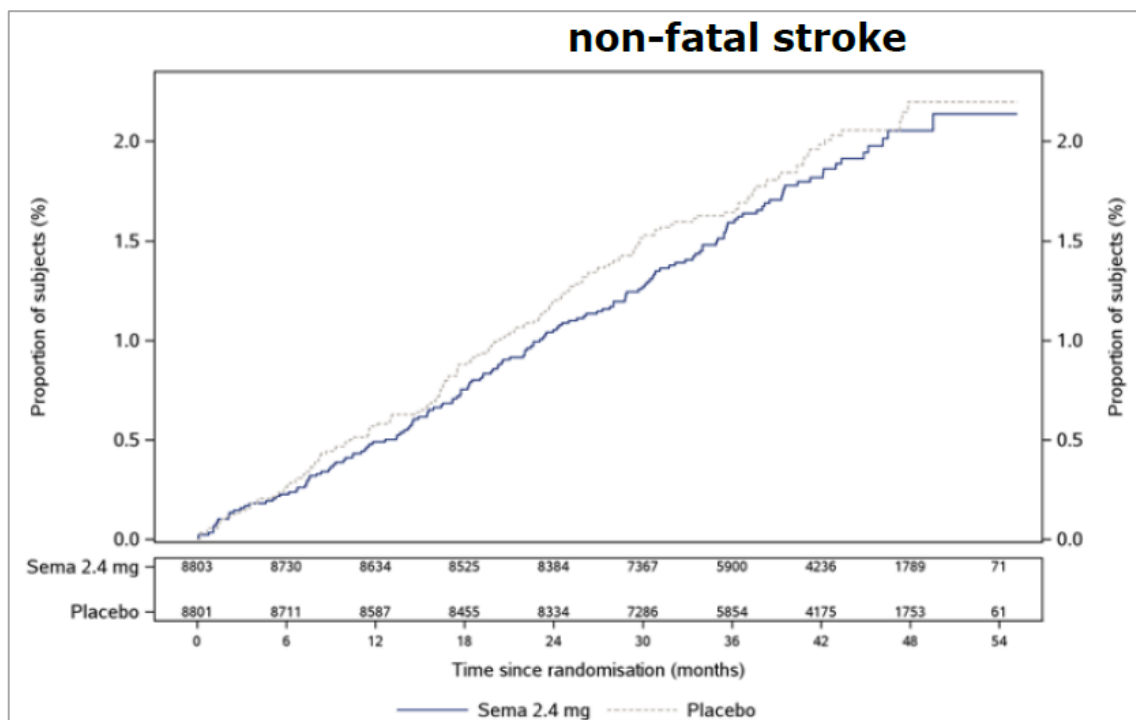
Obrázek 28. Graf kumulativní incidence doby do úmrtí z kardiovaskulárních příčin (EPAR II WEGOVY)



Obrázek 29. Graf kumulativní incidence doby do nefatálního infarktu myokardu (EPAR II WEGOVY)



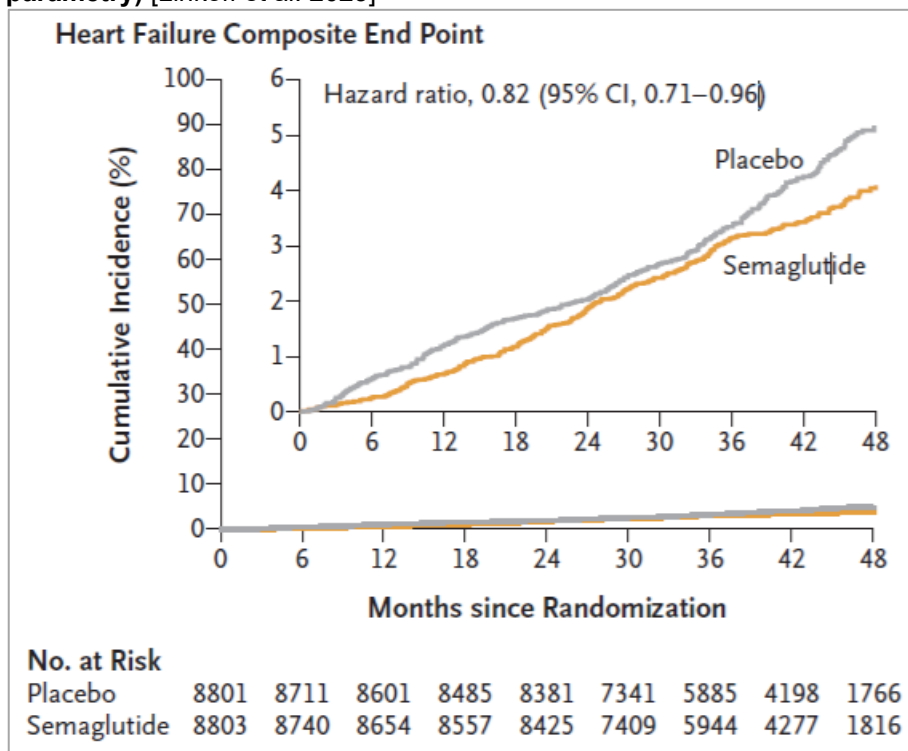
Obrázek 30. Graf kumulativní incidence doby do nefatální mozkové příhody (EPAR II WEGOVY)

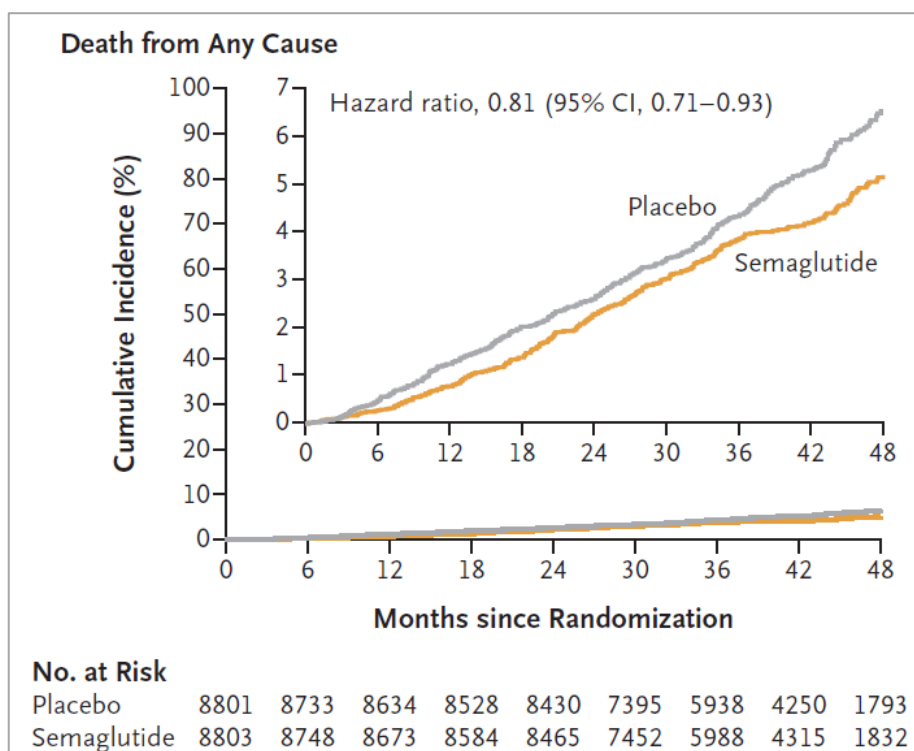


První potvrzující sekundární cílový parametr, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nastal u 2,5 % (223/ 8 803) pacientů se semaglutidem a u 3,0 % (262/ 8801) pacientů s placebem s HR 0,85 (95% CI: 0,71 až 1,01; $p = 0,07$), obrázek 31. (Linkoff et al. 2023, SmPC WEGOVY)

Sekundární cílové parametry, kompozitní srdeční selhání dosáhlo HR 0,82 (95% CI: 0,71 až 0,96) a úmrtí ze všech příčin HR 0,81 (95% CI: 0,71 až 0,93), obrázek 32. (Linkoff et al. 2023, SmPC WEGOVY)

Obrázek 31,32. Kompozitní srdeční selhání a úmrtí ze všech příčin (**sekundární cílové parametry**) [Linkoff et al. 2023]

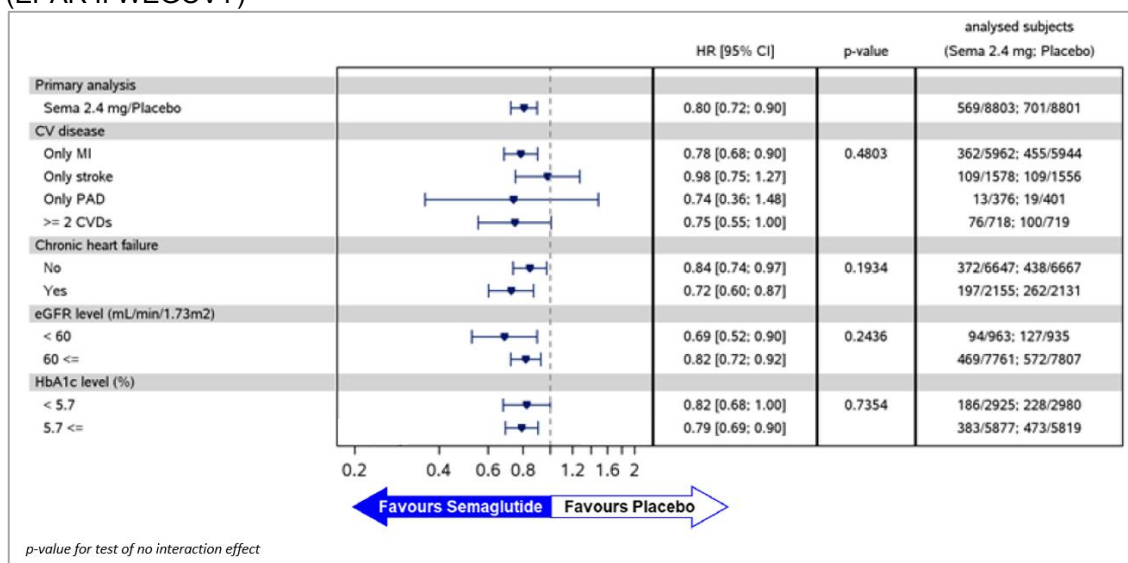




Konzistence léčebného účinku pro primární cílový parametr byla hodnocena samostatně u předem specifikovaných subpopulací definovaných výchozími demografickými charakteristikami (např. věk, pohlaví) a výchozími prognostickými charakteristikami onemocnění (kardiovaskulární onemocnění, BMI, funkce ledvin, hladiny HbA1c a stav chronického srdečního selhání), obrázek 33. (EPAR II WEGOVY)

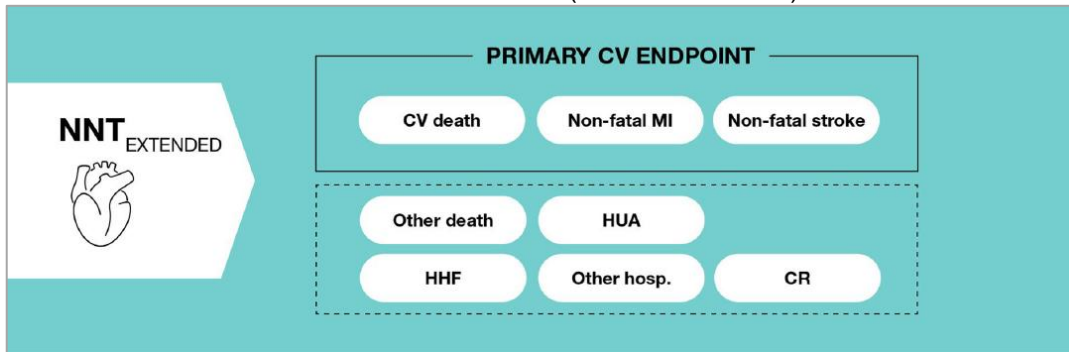
Výsledky analýz předem definovaných subpopulací byly celkově konzistentní s výsledky primární analýzy ukazujícími bodové odhady HR <1, které svědčí o příznivém účinku semaglutidu 2,4 mg oproti placebu napříč všemi subpopulacemi. (EPAR II WEGOVY)

Obrázek 33. Analýza subpopulace doby do první MACE podle výchozího kardiovaskulárního onemocnění, chronického srdečního selhání, hladiny eGFR (funkce ledvin) a hladiny HbA1c (EPAR II WEGOVY)

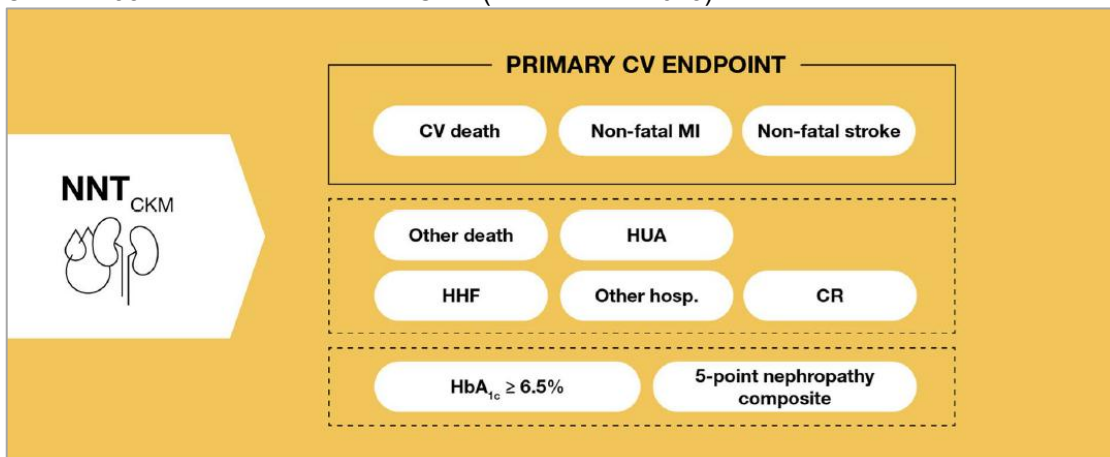


Z výsledků klinické studie SELECT byly vypočítány hodnoty NNT EXTENDED a NNT CKM. Do výpočtu NNT EXTENDED byly vedle MACE zahrnuty hospitalizace pro srdeční selhání (HHF), hospitalizace pro nestabilní angínu pectoris (HUA), potřeba koronární revaskularizace (CR), jiná úmrtí a hospitalizace z jakékoliv jiné příčiny (dále „EXTENDED“), obrázek 34. (Lübker et al. 2025) Do výpočtu NNT CKM byly spolu s MACE a EXTENDED zahrnuty hladiny HbA_{1c} a funkce ledvin, (dále „CKM“), obrázek 35. (Lübker et al. 2025)

Obrázek 34. Number need to treat EXTENDED (Lübker et al. 2025)



Obrázek 35. Number need to treat CKM (Lübker et al. 2025)



Relativní snížení rizika EXTENDED u účastníků užívajících semaglutid bylo 20 %, oproti placebové větvi měli pacienti se semaglutidem o pětinu nižší riziko, že u nich dojde ke zdravotním stavům zařazeným do EXTENDED. Jednoleté a čtyřleté hodnoty NNT pro EXTENDED byly vypočítány na 49 a 25, obrázek 36. (Lübker et al. 2025)

Relativní snížení rizika CKM u účastníků užívajících semaglutid bylo 41 %, oproti placebové větvi měli pacienti se semaglutidem o téměř polovinu nižší riziko, že u nich dojde ke zdravotním stavům zařazeným do CKM. Jednoleté a čtyřleté hodnoty NNT pro CKM byly vypočítány na 20 a 11, obrázek 36. (Lübker et al. 2025)

Obrázek 36. Hodnota NNT u EXTENDED a u CKM během prvních čtyř let léčby semaglutidem (Lübker et al. 2025)

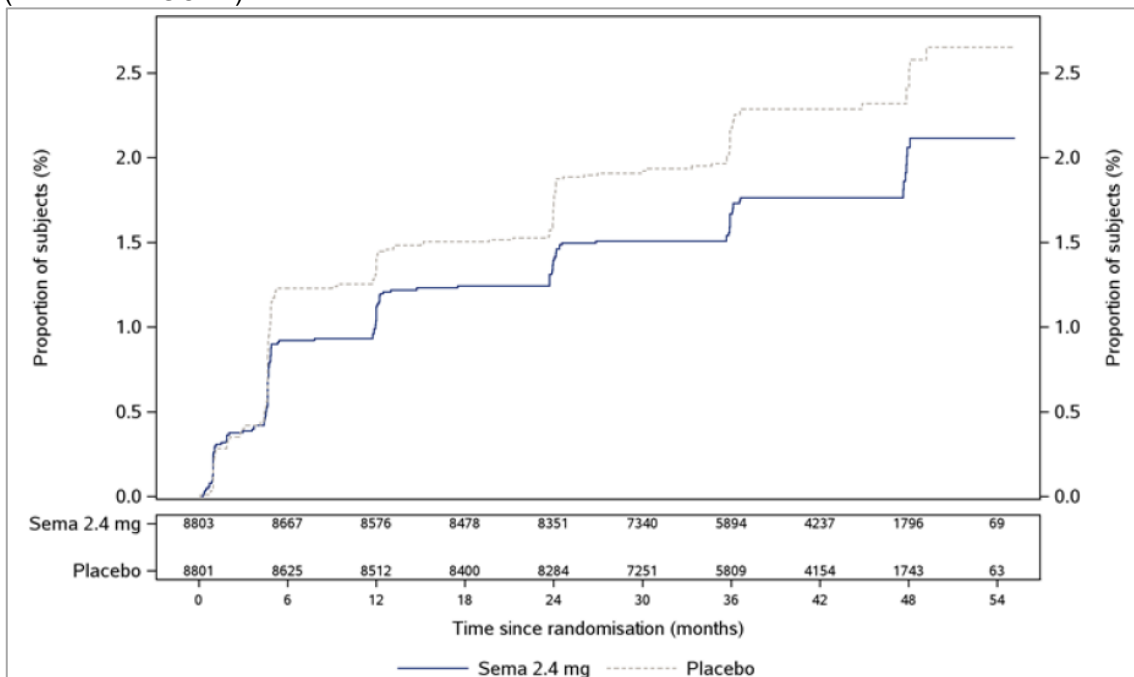
	Timepoint			
	1 year	2 years	3 years	4 years
NNT _{EXTENDED}	49	32	30	25
NNT _{CKM}	20	14	12	11

LEDVINNÉ FUNKCE

Výskyt předem specifikovaného hlavního kombinované cílového parametru nefropatie byl nižší u pacientů léčených semaglutidem (1,8 %) ve srovnání s placebem (2,2 %) s HR 0,78 (95% CI:

0,63 až 0,96, $p = 0,02$). Riziko zhoršení funkce ledvin u pacientů užívajících semaglutid 2,4 mg bylo významně nižší než u pacientů s placebem, obrázek 37. (EPAR II WEGOVY, Colhoun et al. 2024)

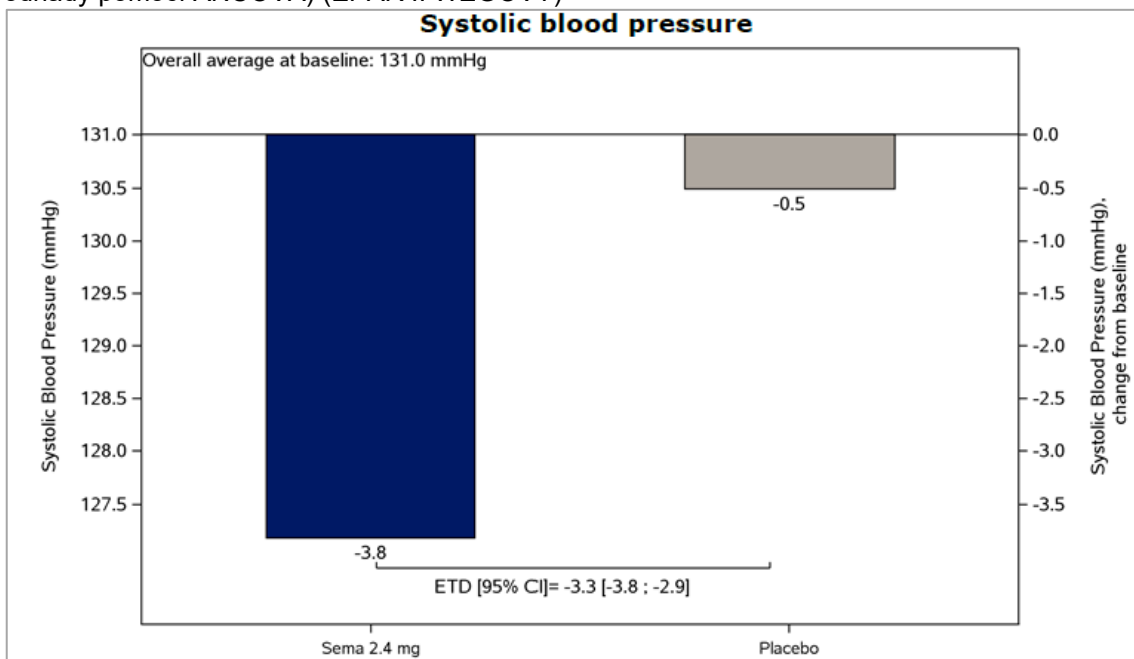
Obrázek 37. Graf kumulativní incidence nefropatie do prvního výskytu nefropatické příhody (EPAR II WEGOVY)



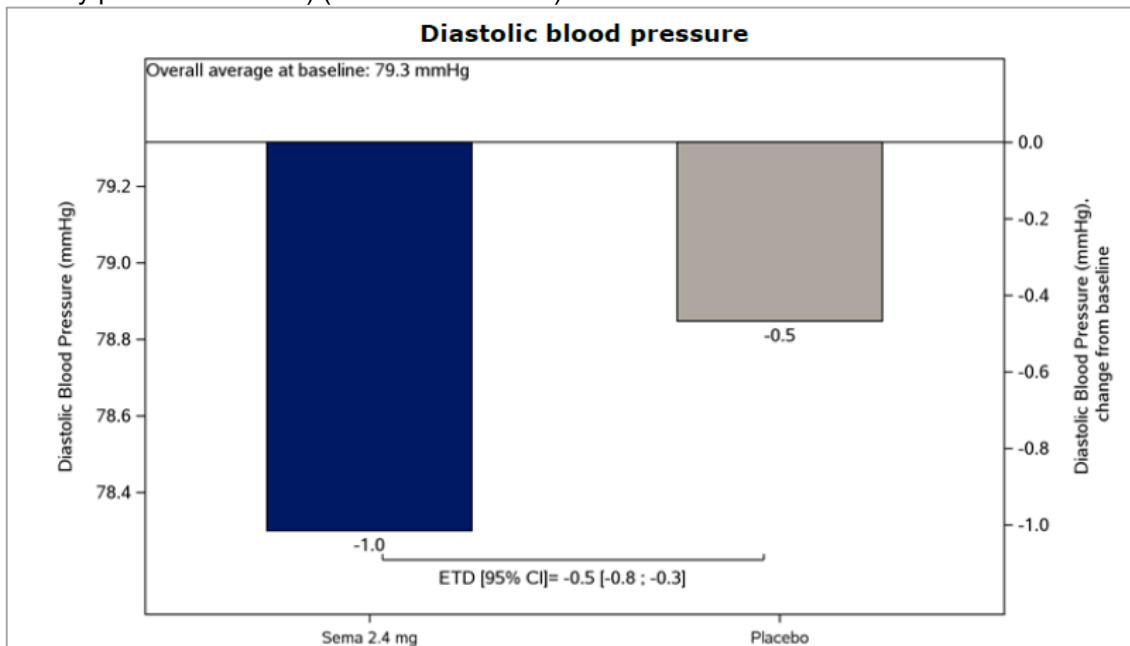
KREVŇÍ TLAK

Změna systolického a diastolického krevního tlaku oproti výchozím hodnotám ve 104. týdnu byla podpurným sekundárním cílovým parametrem. Změna systolického a diastolického krevního tlaku (odhad ANCOVA) ve 104. týdnu oproti výchozímu stavu ukazuje větší snížení krevního tlaku ve skupině se semaglutidem 2,4 mg ve srovnání s placebovou skupinou, obrázek 38, 39. (EPAR II WEGOVY)

Obrázek 38: Systolický krevní tlak – změna od výchozího stavu do 104. týdne (průměrné odhady pomocí ANCOVA) (EPAR II WEGOVY)



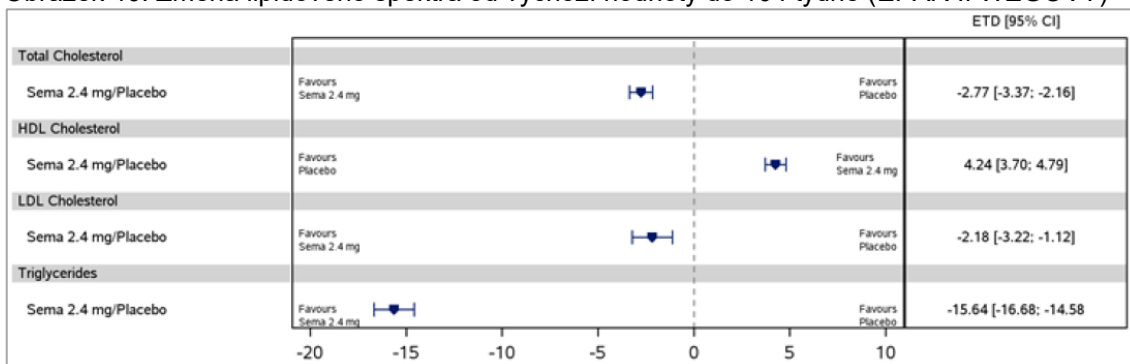
Obrázek 39: Diastolický krevní tlak – změna od výchozího stavu do 104. týdne (průměrné odhady pomocí ANCOVA) (EPAR II WEGOVY)



LIPIDOVÉ SPEKTRUM

Na začátku studie byly průměrné naměřené hladiny lipidů (mmol/l, mg/dl) celkově v normálním rozmezí a podobné v obou léčebných skupinách. Celkem 90,1 % pacientů užívalo hypolipidemika, převážně statiny. Lipidové spektrum a změna hladin lipidů ve 104. týdnu od výchozího stavu byla podpůrným sekundárním cílovým parametrem. Ukazuje se celkové mírné zlepšení lipidového spektra při podávání semaglutidu 2,4 mg ve srovnání s placebem, obrázek 40. (EPAR II WEGOVY)

Obrázek 40. Změna lipidového spektra od výchozí hodnoty do 104 týdne (EPAR II WEGOVY)



HODNOCENÍ KVALITY ŽIVOTA (EQ-5D-5L)

K hodnocení kvality života byl použit dotazník EQ-5D-5L, nástroj PRO (Patient-Reported Outcome). Pro celkové skóre byla použita vizuální analogová škála [VAS, rozsah 0–100] a indexové skóre (EQ-5D-5L index [rozsah 0–1]). Vyšší skóre znamená podle vlastního hodnocení lepší zdravotní stav. Odhadovaná změna průměrného skóre EQ-5D-VAS ve 104. týdnu od výchozí hodnoty byla ve prospěch semaglutidu 2,4 mg [odhadovaný rozdíl v léčbě (estimated treatment difference, EDT) 1,60 (95% CI: 1,16 až 2,04)]. (EPAR II WEGOVY)

Souhrn

U pacientů s BMI ≥27, bez diabetu mellitu, ale s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním, vedla léčba semaglutidem podávaným subkutánně jednou týdně v dávce

2,4 mg po dobu 33 měsíců (průměr) ke snížení rizika výskytu složeného primárního cílového parametru (zahrnujícího kardiovaskulární úmrtí (včetně neurčené příčiny smrti), nefatální infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodu) o 20 % [HR 0,80 (95% CI: 0,72 až 0,90)]. (Lincoff et al. 2023, EPAR II WEGOVY)

C-1.5.2 Hlavní klinická studie STEP TEENS (NCT04102189, Weghuber et al. 2022, SmPC WEGOVY, EPAR III WEGOVY)

VÝSLEDKY

Superiorita semaglutidu oproti placebu byla jednoznačně potvrzena primárním (změna BMI) a potvrzujícím sekundárním (podíl pacientů s redukcí tělesné hmotnosti o 5 % a více) cílovým parametrem, obrázek 41. (EPAR III WEGOVY)

Obrázek 41. Výsledky klinické studie STEP TEENS v 68. týdnu (**primární a potvrzující sekundární cílové parametry**) [EPAR III WEGOVY]

Endpoint	Est.	95% CI	p-value	alpha	Hypothesis	Conclusion
Primary endpoint						
BMI (%) change from baseline to week 68						
Sema 2.4 mg - Placebo	-16.75	[-20.27; -13.23]	<.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Confirmatory secondary endpoint						
Odds of achieving baseline body weight loss >=5% at week 68						
Sema 2.4 mg / Placebo	14.02	[6.34; 31.02]	<.0001	0.05	Superiority	Confirmed

Est.: Estimate, alpha: Local significance level, CI: Confidence interval, p-value: Unadjusted two-sided p-value for test of no difference.

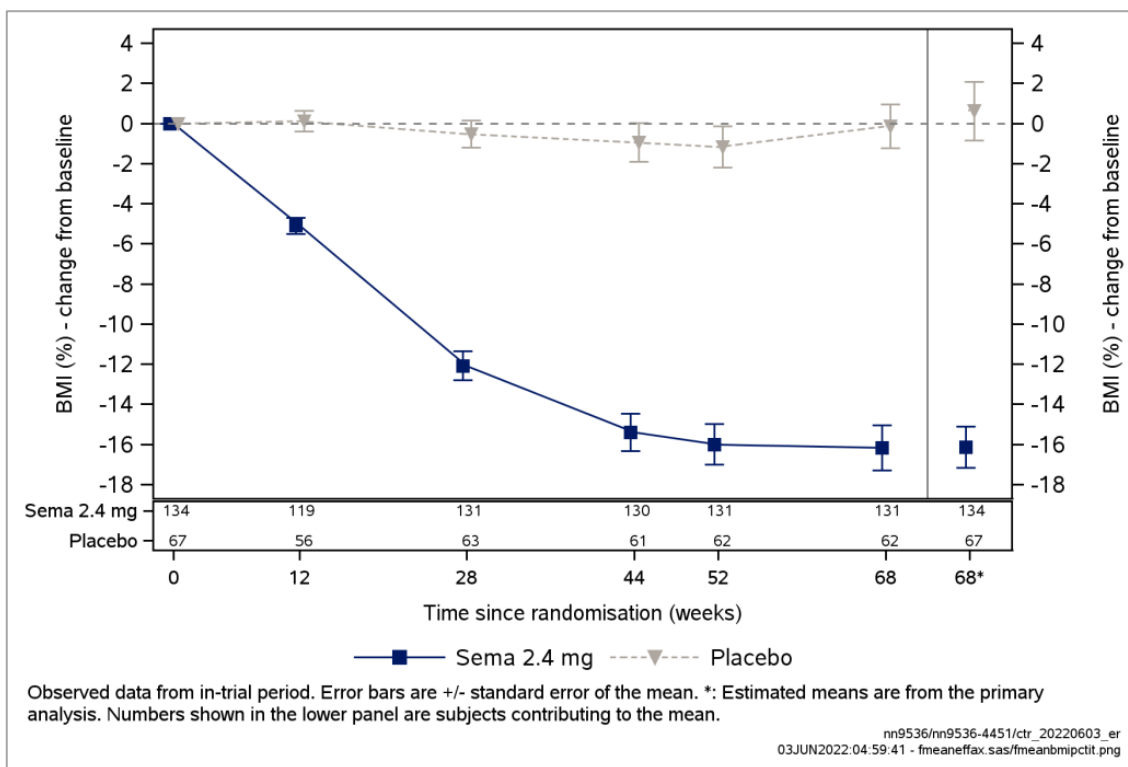
PRIMÁRNÍ CÍLOVÝ PARAMETR

Procentuální změna BMI

Odhadovaná změna BMI (%) od výchozího stavu do 68. týdne byla větší u pacientů se semaglutidem 2,4 mg (-16,14 %) než u placeba (0,61 %); s odhadovaným rozdílem v účinnosti léčby (estimated treatment difference, ETD) -16,75 % (95% CI: -20,27 až -13,23), obrázek 42. (EPAR III WEGOVY)

V 75. týdnu (7 týdnů po skončení plánovaného období léčby, ale v době, kdy pacienti stále podstupovali intervenci v životním stylu) zůstal BMI ve skupině se semaglutidem pod výchozí hodnotou, avšak ve skupině s placebem byl nad výchozí hodnotou (změna oproti výchozí hodnotě: -13,2 % ve skupině se semaglutidem a +1,2 % ve skupině s placebem; ETD -14,4 % (95% CI: -17,8 % až -11,0 %). (Weghuber et al. 2022)

Obrázek 42. Procentuální změny BMI od výchozího stavu do 68. týdne (**primární cílový parametr**) (EPAR III WEGOVY)



POTVRZUJÍCÍ SEKUNDÁRNÍ CÍLOVÝ PARAMETR

Podíl pacientů s redukcí tělesné hmotnosti o 5 % a více

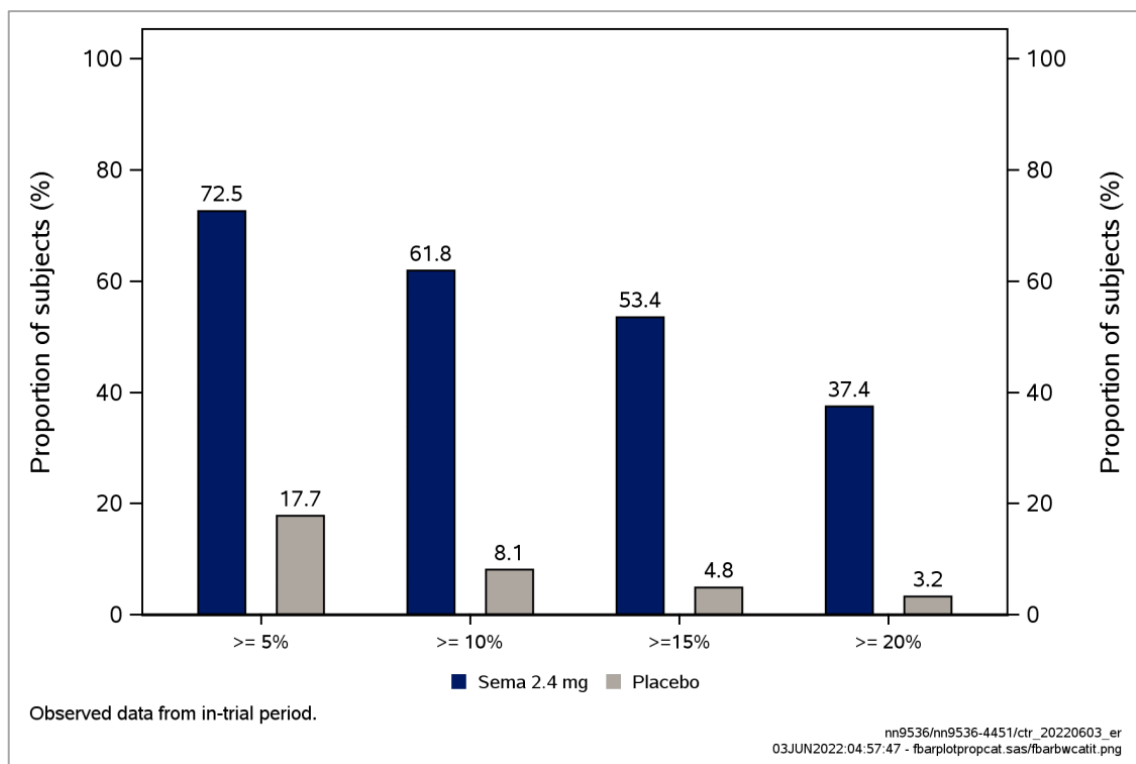
Pacienti užívající semaglutid měli vyšší pravděpodobnost úbytku hmotnosti alespoň o 5 % oproti výchozímu stavu, než kdyby dostávali placebo. Redukce tělesné hmotnosti o 5 % a více dosáhlo od začátku studie do 68. týdne 73 % (95/131) pacientů se semaglutidem a 18 % (11/62) pacientů s placebem, ETD 14,0 % (95% CI: 6,3 % až 31,0 %; $p < 0,001$). **Výsledek prokázal superioritu semaglutidu oproti placebu.** (Weghuber et al. 2022, EPAR III WEGOVY, SmPC WEGOVY)

PODPŮRNÉ SEKUNDÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY

Hmotnost

Podíl pacientů, který dosáhl do 68. týdne snížení tělesné hmotnosti o ≥ 10 %, ≥ 15 % nebo ≥ 20 % od výchozího stavu, byl **ve srovnání s placebem u semaglutidu 2,4 mg vyšší, více než polovina pacientů dosáhla úbytku hmotnosti alespoň 15 %**, obrázek 43. (Weghuber et al. 2022, EPAR III WEGOVY, SmPC WEGOVY)

Obrázek 43. Podíl pacientů s redukcí tělesné hmotnosti o ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % nebo ≥ 20 % od výchozího stavu do 68. týdne (**podpůrné sekundární cílové parametry**) [EPAR III WEGOVY]



PODPŮRNÉ SEKUNDÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY

Body Mass Index (BMI)

Podávání semaglutidu 2,4 mg v porovnání s placebem přineslo v 68. týdnu větší redukci absolutního BMI, BMI na 95. percentilu, absolutní tělesné hmotnosti a počtu procent tělesné hmotnosti. (Weghuber et al. 2022)

Odhadovaný podíl pacientů, který od výchozího stavu do 68. týdne dosáhl redukce BMI $\geq 5\%$ byl klinicky významně vyšší u semaglutidu 2,4 mg (77,1 %) než u placeba (19,7 %), s poměrem rizik (Odds Ratio, OR) 13,76 (95% CI: 6,31 až 30,02) ve prospěch semaglutidu 2,4 mg. (EPAR III WEGOVY)

V klinické studii STEP TEENS byla hraniční hodnota BMI pro obezitu u dospívajících definována jako 95. percentil na růstových grafech specifických pro pohlaví a věk [dle CDC.gov (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)]. Od výchozího stavu do 68. týdne se odhadované průměrné procento BMI 95. percentilu na růstových grafech specifických pro pohlaví a věk snížilo více u semaglutidu 2,4 mg (-24,58 %) než u placeba (-4,18 %), s ETD: -20,40 % (95% CI: -25,01 až -15,79). [EPAR III WEGOVY]

PODPŮRNÉ SEKUNDÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY

Změna tělesné hmotnosti, BMI a obvodu pasu

Odhadované rozdíly v účinnosti léčby (ETD) pro změnu tělesné hmotnosti, BMI a obvodu pasu od výchozího stavu do 68. týdne byly ve prospěch semaglutidu 2,4 mg oproti placebu, obrázek 44 (Weghuber et al. 2022, EPAR III WEGOVY):

- Tělesná hmotnost (%) ETD: -17,42 % [-21,08; -13,75] 95% CI,
- BMI (kg/m²) ETD: -5,96 kg/m² [-7,29; -4,62] 95% CI,
- obvodu pasu (cm) ETD: -12,14 cm [-15,59; -8,69] 95% CI.

Obrázek 44. Výsledky klinické studie STEP TEENS v 68. týdnu (**podpůrné sekundární cílové parametry**) (Weghuber et al. 2022)

End Point	Semaglutide (N=134)	Placebo (N=67)	Difference, Semaglutide vs. Placebo (95% CI)†‡
Secondary supportive end points			
Change in BMI	-5.8	0.1	-6.0 (-7.3 to -4.6)
Change in BMI as percentage of 95th percentile — percentage points§	-24.6	-4.2	-20.4 (-25.0 to -15.8)
Change in BMI standard-deviation score¶	-1.1	-0.1	-1.0 (-1.3 to -0.8)
BMI reduction of ≥5% — no. of participants/total no. (%)‡	99/131 (76)	14/62 (23)	13.8 (6.3 to 30.0)
Change in body weight			
Absolute change — kg	-15.3	2.4	-17.7 (-21.8 to -13.7)
Relative change — %	-14.7	2.7	-17.4 (-21.1 to -13.7)
Reduction in body weight — no. of participants/ total no. (%)‡			
≥10% reduction	81/131 (62)	5/62 (8)	23.0 (8.3 to 63.7)
≥15% reduction	70/131 (53)	3/62 (5)	25.8 (7.6 to 88.0)
≥20% reduction	49/131 (37)	2/62 (3)	20.0 (4.6 to 86.3)
Change in waist circumference — cm	-12.7	-0.6	-12.1 (-15.6 to -8.7)

PODPŮRNÉ SEKUNDÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY

KARDIOMETABOLICKÉ RIZIKOVÉ FAKTORY

V 68. týdnu byly hladiny HbA1c (u všech účastníků s výjimkou pacientů s diabetem 2. typu), hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku, hladiny lipidového spektra a hladiny ALT příznivější (*resp. nižší, u HDL vyšší*) u semaglutidu než u placeba, obrázek 45. (Weghuber et al. 2022)

Obrázek 45. Změny hodnot kardiometabolických rizikových faktorů klinické studie STEP TEENS v 68. týdnu (**podpůrné sekundární cílové parametry**) [Weghuber et al. 2022]

End Point	Semaglutide (N=134)	Placebo (N=67)	Difference, Semaglutide vs. Placebo (95% CI)†‡
Change in glycated hemoglobin level — percentage points			
Participants without type 2 diabetes§	-0.4	-0.1	-0.2 (-0.3 to -0.1)
All participants**	-0.4	-0.1	-0.3 (-0.3 to -0.2)
Change in blood pressure — mm Hg			
Systolic	-2.7	-0.8	-1.9 (-5.0 to 1.1)
Diastolic	-1.4	-0.8	-0.6 (-3.0 to 1.8)
Percentage change in lipid levels††			
Total cholesterol	-8.3	-1.3	-7.1 (-10.5 to -3.5)
HDL cholesterol	8.0	3.2	4.7 (-1.0 to 10.7)
LDL cholesterol	-10.2	-3.4	-7.0 (-11.9 to -1.8)
VLDL cholesterol	-28.4	1.6	-29.5 (-37.3 to -20.8)
Triglycerides	-28.4	2.6	-30.2 (-38.0 to -21.5)
Percentage change in ALT level††	-18.3	-4.9	-14.1 (-25.2 to -1.4)

PRŮZKUMNÉ (EXPLORATORY) CÍLOVÉ PARAMETRY

KVALITA ŽIVOTA

K hodnocení kvality života byl použit standardizovaný dotazník IWQOL-Kids, který se používá ke zjištění toho, jak nadváha a obezita ovlivňují kvalitu života dětí a dospívajících po stránce fyzické, psychické, sociální a v rodinných vztazích. Podávání semaglutidu bylo v 68. týdnu spojeno se zlepšením celkového skóre IWQOL-Kids, (změna oproti výchozímu stavu): +5,23 oproti +0,98 (placebo), s ETD: +4,27 (95% CI: +0,23 až +8,32). Zlepšení celkového skóre kvality života bylo

způsobeno především změnou skóre domény fyzického pohodlí, ve kterém bylo oproti výchozímu stavu u semaglutidu dosaženo hodnoty +6,35 oproti -0,25 (placebo) s ETD: +6,60 05% CI: +1,99 až +11,21), obrázek 46. (Weghuber et al. 2022, EPAR III WEGOVY)

Obrázek 46. Hodnoty skóre kvality života IWQOL-Kids v klinické studii STEP TEENS v 68. týdnu (průzkumné **cílové parametry**) [Weghuber et al. 2022]

End Point	Semaglutide (N=134)	Placebo (N=67)	Difference, Semaglutide vs. Placebo (95% CI) [†]
Exploratory end points			
Change in IWQOL-Kids questionnaire scores — points			
Physical comfort domain	6.4	-0.3	6.6 (2.0 to 11.2)
Body esteem domain	9.3	5.4	3.9 (-1.9 to 9.8)
Social life domain	2.4	-0.7	3.1 (-1.8 to 7.9)
Family relations domain	0.9	-2.6	3.4 (-0.3 to 7.1)
Total score	5.3	1.0	4.3 (0.2 to 8.3)

Vysvětlivky k obrázkům 44, 45, 46:

- * Shown are estimated data for the full analysis population for the treatment policy estimand, which was used to assess treatment efficacy in all participants who had undergone randomization, regardless of adherence to the assigned regimen or the use of rescue interventions (i.e., other medications for obesity or bariatric surgery). The analyses were performed on the basis of data from the in-trial observation period (the time from randomization to the last contact with a trial site, regardless of discontinuation of the assigned regimen or the use of rescue interventions). Continuous end points were assessed with the use of analysis of covariance, with trial group and stratification group (sex and Tanner stage and the interactions of these terms) as factors and the baseline value of the end-point measure of interest as a covariate; categorical end points were analyzed with the use of logistic regression, with the same factors and covariate. A multiple-imputation approach was used for missing data. Analyses were not controlled for multiple comparisons, with the exception of analyses of the primary end point and the secondary confirmatory end point. Corresponding data for the trial product estimand (which was used to assess treatment efficacy under the assumption that participants received the assigned regimen for 68 weeks without the use of rescue interventions) are shown in Table S4 in the Supplementary Appendix. LDL denotes low-density lipoprotein and VLDL very-low-density lipoprotein.
- † Data are the absolute differences between the estimated mean changes unless otherwise noted. The differences between mean percentage changes in BMI and body weight are expressed in percentage points.
- ‡ Data are the observed numbers and percentages of participants at week 68 for the in-trial period, and the difference is the estimated odds ratios for the treatment policy estimand.
- § BMI percentiles were assessed on the basis of sex- and age-specific growth charts.²² The BMI as a percentage of the 95th percentile is a measure of the exact percentage above the 95th percentile for a given age and sex.
- ¶ BMI standard-deviation scores were calculated with the use of growth reference data for children and adolescents (5 to 19 years of age) from the World Health Organization.²³
- || Data are shown for the 129 participants in the semaglutide group and the 64 participants in the placebo group who did not have type 2 diabetes at baseline.
- ** Data are shown for all participants, regardless of type 2 diabetes status at baseline.
- †† These measures were initially analyzed on a log scale as an estimated ratio to the baseline value (within trial groups) and estimated treatment ratios (between trial groups). For interpretation, the ratios to the baseline value are expressed as relative percentage changes and the treatment ratios are expressed as estimated relative percentage differences between groups and were calculated with the use of the following formula: (estimated ratio-1) × 100.

Souhrn

Semaglutid přinesl dospívajícím úbytek tělesné hmotnosti s navazujícím redukcí a změnou kategorie BMI provázenou zlepšením kardiometabolických rizikových faktorů. Tato zjištění jsou klinicky relevantní, protože BMI, triglyceridy a celkové hladiny cholesterolu byly v dětství stanoveny jako rizikové faktory spojené s následnými kardiovaskulárními onemocněními v dospělosti, kdy obezita v dětství a dospívání předurčuje jedince k obezitě v období dospělosti s četnými zdravotními riziky, zejména právě s kardiometabolickými komplikacemi. V souvislosti s podáváním semaglutidu bylo současně pozorováno zlepšení kvality života dospívajících související s hmotností, zejména díky zlepšenému skóre v oblasti fyzického komfortu.

C-1.6 Probíhající studie nebo aktualizované analýzy již popsaných studií

V současné chvíli nejsou pro léčivý přípravek WEGOVY k dispozici **dosud** probíhající klinické studie **relevantní** pro posuzovanou Žádost.

C-1.7 Silné stránky klinické evidence

Studie č.	Silné stránky
1	Design studie Vysoký počet osob, které byly zařazeny do studie Jednoznačný a konkrétní důkaz o klinicky významné redukci <u>kardiovaskulárního úmrtí (včetně neurčené příčiny smrti), nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody</u> Dobry bezpečnostní profil Dobrá snášenlivost
2	Design studie Vysoké procento pacientů, kteří dokončili studii (přes 95 %) Jednoznačný a konkrétní důkaz o klinicky významné redukci BMI a podílu pacientů s úbytkem hmotnosti Dobry bezpečnostní profil Dobrá snášenlivost

C-1.8 Slabé stránky klinické evidence

Studie č.	Limitace	Možnost zkreslení výsledků
1	Nebyl podáván účinný komparátor Zařazení pacienti již měli preexistující kardiovaskulární onemocnění	Pro potvrzení účinnosti je placebo korektním komparátorem Pacienti odpovídají cílové skupině předmětné Žádosti
2	Počet pacientů	Klinická studie přinesla jednoznačné výsledky

C-1.9 Doplnující informace ke zpracování údajů o účinnosti

Studie č. 1: Žádné.

Studie č. 2: Žádné.

ČÁST D Komparativní bezpečnost

D-1 Přehled důkazů o bezpečnosti

Uvedeno v části C-1: Přehled klinické evidence

D-1.1 Design studie

Uvedeno v části C-1.1: Design studie

D-1.2 Změny počtu pacientů v průběhu studií

Uvedeno v části C-1.4: Změny počtu pacientů v průběhu studií

D-2 Popis bezpečnostního profilu

Ve čtyřech studiích fáze III bylo přípravku WEGOVY vystaveno 2 650 dospělých pacientů. Studie trvaly 68 týdnů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly gastrointestinální poruchy, a to nauzea, průjem, zácpa, bolest břicha a zvracení. Mezi velmi časté se zařadila bolest hlavy a únava, pozorované zejména v období zvyšování dávky. Reakce v místě injekce patřila mezi častý nežádoucí účinek. (SmPC WEGOVY)

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Během 68 týdnů trvání studie se nauzea vyskytla u 43,9 % pacientů léčených semaglutidem (16,1 % u placeba), průjem u 29,7 % (15,9 % u placeba) a zvracení u 24,5 % (6,3 % u placeba). Většina příhod byla lehká až středně závažná a trvala krátce. Zácpa se vyskytla u 24,2 % pacientů léčených semaglutidem (11,1 % u placeba) a byla mírná až středně závažná a trvala déle. U pacientů léčených semaglutidem byl medián trvání nauzey 8 dní, zvracení 2 dny, průjmu 3 dny a zácpy 47 dní. (SmPC WEGOVY)

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR} \geq 30$ až $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) se může při léčbě semaglutidem projevit více gastrointestinálních účinků. (SmPC WEGOVY)

Gastrointestinální příhody vedly k trvalému přerušení léčby u 4,3 % pacientů. (SmPC WEGOVY)

Akutní onemocnění žlučových kamenů/cholelitiáza

Cholelitiáza byla hlášena u 1,6 % a vedla k cholecystitidě u 0,6 % pacientů léčených semaglutidem. Cholelitiáza a cholecystitida byly hlášeny u 1,1 % a 0,3 % pacientů léčených placebem. (SmPC WEGOVY)

Pediatrická populace

V klinickém hodnocení provedeném u dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let s obezitou nebo s nadváhou s přítomností alespoň jedné komorbiditidy související s hmotností bylo přípravku WEGOVY vystaveno 133 pacientů. Hodnocení trvalo 68 týdnů. (SmPC WEGOVY)

Celkově byla frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dospívajících srovnatelná s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospělé populace. Cholelitiáza byla nahlášena u 3,8 % pacientů léčených přípravkem WEGOVY a u 0 % pacientů léčených placebem. (SmPC WEGOVY)

Po 68 týdnech léčby nebyly zjištěny žádné účinky na růst nebo pubertální vývoj. (SmPC WEGOVY)

Dospělá populace s kardiovaskulární komorbiditou

V klinických studiích u dospělých s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním byl profil nežádoucích účinků podobný tomu, který byl pozorován ve studiích fáze III zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti. (SmPC WEGOVY)

V klinické studii SELECT byl podíl pacientů se závažným nežádoucím účinkem vyšší ve skupině s placebem než ve větvi se semaglutidem. Většina z nich byla závažná nebo středně závažná a většina z nich byla zkoušejícím vyhodnocena jako nepravděpodobně související s hodnoceným přípravkem, a to jak se semaglutidem 2,4 mg, tak s placebem. (EPAR II WEGOVY)

S počtem 17 604 pacientů a celkovým mediánem doby léčby přesahujícím 3 roky je expozice ve studii SELECT [58 395 PYO (person-years of observatin)] považována za dostatečnou pro provedení robustního hodnocení bezpečnosti. Obecně profil bezpečnosti a snášenlivosti semaglutidu 2,4 mg u osob s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a nadváhou nebo obezitou pozorovaný ve studii SELECT odpovídá dříve uváděnému profilu semaglutidu a nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní obavy. (EPAR II WEGOVY)

V klinické studii STEP TEENS byl podíl pacientů s nežádoucími účinky mezi léčebnými skupinami srovnatelný (78,9 % u semaglutidu 2,4 mg oproti 82,1 % u placeba). Míra hlášených nežádoucích účinků byla vyšší u semaglutidu 2,4 mg než u placeba [435,7 událostí na 100 PYE (patient years exposure) u semaglutidu 2,4 mg oproti 362,9 událostí na 100 PYE u placeba] a očekávaně šlo o gastrointestinální nežádoucí účinky. V obou léčebných skupinách byla většina nežádoucích účinků hlášena během prvních 20 týdnů po randomizaci. (EPAR III WEGOVY)

Vyšší podíl pacientů ve skupině se semaglutidem 2,4 mg ve srovnání s placebem snížil dávku (12,0 % vs. 1,5 %) kvůli nežádoucím účinkům. Nicméně srovnatelné podíly pacientů v obou léčebných skupinách léčbu kvůli nežádoucím účinkům dočasně přerušily (10,5 % vs. 7,5 %) nebo trvale ukončily (4,5 % vs. 4,5 %). (EPAR III WEGOVY)

Výskyt závažných nežádoucích účinků byl mezi léčebnými skupinami srovnatelný jak podílem pacientů [11,3 % (SEMA) vs. 9,0 % (PBO)], tak mírou hlášení [9,4 na 100 PYE (SEMA) vs. 7,7 na 100 PYE (PBO)]. Většina byla středně závažné intenzity s úzkou pacientů. (EPAR III WEGOVY)

Obecně jsou údaje o bezpečnosti a snášenlivosti ze studie STEP TEENS srovnatelné s bezpečnostním profilem zjištěným v klinických studiích u dospělých se semaglutidem 2,4 mg. (EPAR III WEGOVY)

D-3 Závažné nežádoucí příhody

V klinické studii SELECT a TEENS byl výskyt závažných nežádoucích účinků mezi semaglutidem a placebem srovnatelný, jak je blíže uvedeno v kapitole D-2: Popis bezpečnostního profilu.

ČÁST E Data z klinické praxe

Data z reálné klinické praxe pro léčivý přípravek WEGOVY **relevantní pro posuzovanou Žádost** nejsou v současné chvíli k dispozici.

ČÁST F Literatura

Jsou uvedeny reference a k Žádosti přiloženy full texty, které nejsou knižní publikace, nebo nejsou dostupné on-line

Literatura ke klinické části žádosti

1. Česká obezitologická společnost ČLS JEP. OBEZITA. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2023. (GP DP 2023)
2. McGowan, B., Ciudin, A., Baker, J.L. et al. Framework for the pharmacological treatment of obesity and its complications from the European Association for the Study of Obesity (EASO). Nat Med 31, 3229–3232 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03765-w> (EASO 2025)
3. Hainer V. a kol. Základy klinické obezitologie. 3., zcela přepracované a doplněné vydání. GRADA 2022. ISBN: 9788027113026, 8027113024. Počet stránek: 568 (Hainer V. a kol. 2022)
4. Národní kardiovaskulární plán ČR na období 2025 – 2035. Verze 4.0. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. 2024. Dostupné z: <https://mzd.gov.cz/narodni-kardiovaskularni-plan-cr-na-obdobi-2025-2035/> (NKVP 2035)
5. Příloha 4. Národní kardiovaskulární plán ČR (NKVP 2035). Prevence a rizikové faktory. Národní kardiologický informační systém (NKIS). Národní kardiovaskulární plán ČR na období 2025–2035. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Aktualizace 7. 1. 2025. Dostupné z: <https://mzd.gov.cz/narodni-kardiovaskularni-plan-cr-na-obdobi-2025-2035> (NKVP 2035 Příloha4)
6. World Obesity. Global Obesity Observatory. [online] Dostupné z: https://data.worldobesity.org/country/czechia-54/#data_prevalence (WO)
7. Národní screeningové centrum. Národní program prevence obezity dětí – BE FIT 24 Dostupné z: <https://nsc.uzis.cz/projekt/13-narodni-program-prevence-obezity-deti-be-fit-24/> (BE FIT 24)
8. The European Association for the Study of Obesity. New Infographic: Health Impacts of Obesity in Males and Females. April 8, 2025 Dostupné z: <https://easo.org/> (EASO 2025 men, EASO 2025 women)
9. Jebeile et al. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 351–65. Dostupné Z: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00047-X) (Jebeile et al. 2022)
10. Flegal K. et al. Estimating population attributable fractions to quantify the health burden of obesity. Ann Epidemiol. 2015 March; 25(3): 201–207. doi:10.1016/j.annepidem.2014.11.010 (Flegal et al. 2015)
11. Marinov Z, Pastucha D. a kol. Praktická dětská obezitologie. Grada Publishing 2012. Počet stran 224. (Marinov, Pastucha a kol. 2012)
12. Paterová P. et al. Obezita v dětském a dospívajícím věku. Pediatr. praxi. 2024;25(1):9-11 (Paterová et al. 2024)
13. Kuricová M, ČilLík M, Tóthová G. et al. Manažment obezity a s obezitou asociovaných komorbidit v detskej a adolescentnej populácii. Forum Diab 2025; 14(1): 37–45 (Kuricová et al. 2025)
14. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Wegovy. SELECT. EMA/CHMP/141429/2023; Procedure No. EMEA/H/C/005422/II/0009. 30 March 2023. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu> (EPAR II WEGOVY)
15. Mandovec A. Kardiovaskulární choroby u žen. Grada Publishing 2008. počet stran 128. ISBN 978-80-247-2807-0 (Madoves 2008)
16. Petrocová P. et Majerčák I. et Šlepecký M. Komplexný manažment detského a adolescentného pacienta s obezitou a nadváhou. Štandardný diagnostický, preventívny a liečebný postup. Štandardný postup. Ministerstvo zdravotníctva SR. 1. Júl 2022 (SK PED DP 2022)
17. Marinov Z et. Patucha D. Běžná dětská obezita a její metabolické následky. Čas Lék Čes 2012; 151: 135–140 (Marinov et Pastucha 2012)

18. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl. 1):S167–S180 Dostupné z: <https://doi.org/10.2337/dc25-S008> (US Guidelines 2025)
19. Dušek L. Strategické analýzy potřeb rezortu zdravotnictví. Obezita je velmi závažný problém: dostupná data o zdraví populace. Ministerstvo zdravotnictví České republiky et Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. TK ČLK, 4. 3. 2025 Dostupné z: <https://www.lkcr.cz/aktuality/100515cs-epidemie-obezity-ohrozuje-zivoty-nase-i-nasich-deti-tiskova-konference-je-urcena-i-verejnosti> (Analýzy 2025)
20. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L, Ludka O. a kol. Léčba kardiovaskulárních onemocnění. 1., aktualizované a doplněné vydání. Grada Publishing 2020. počet stran 256. ISBN 978-271-2931-7 (Vítovec, Špinar, Špinarová, Ludka a kol. 2020)
21. Křenek Malíková J. et al. Kardiovaskulární a metabolické komplikace obezity u dětí. *Ceslov Pediat* 2024; 79(2): 108–114 (Křenek Malíková et al. 2024)
22. Solsona-Vilarrasa E. et Vousden KH. Obesity, white adipose tissue and cancer. *The FEBS Journal* 292 (2025) 2189–2207. doi:10.1111/febs.17312 (Solsona-Vilarrasa et Vousden 2024)
23. Parkin DM et Boyd L. Cancers attributable to overweight and obesity in the UK in 2010. *British Journal of Cancer* (2011) 105, S34 – S37; doi:10.1038/bjc.2011.481 (Parkin et Boyd 2011)
24. Česká pediatrická společnost. Sekce dětské obezitologie ČPS (35015). Doporučení pro klasifikaci obezity u dětí. 3. 9. 2025. Dostupné z: https://www.pediatrics.cz/content/uploads/2025/10/klasifikace-nadvahy-a-obezity_fv_032025.pdf (Klasifikace 2025)
25. Janez et al. Modern Management of Cardiometabolic Continuum: From Overweight/Obesity to Prediabetes/Type 2 Diabetes Mellitus. Recommendations from the Eastern and Southern Europe Diabetes and Obesity Expert Group. *Diabetes Ther* (2024) 15:1865–1892 <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01615-5> (Janez et al. 2024)
26. Beghini A. et al. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Failure* 2025; 12: 8–42. DOI: 10.1002/ehf2.14857 (Beghini et al. 2025)
27. Kong et al. Obesity: pathophysiology and therapeutic interventions. *Mol Biomed* 2025 Apr 25;6(1):25. doi: 10.1186/s43556-025-00264-9. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00264-9> (Kong et al. 2025)
28. SmPC léčivých přípravků WEGOVY, Xenical, Mounjaro, Plyzari, Saxenda, Victoza, Qsiva SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků SLP a PZLU. [cit. 6. 12. 2025] Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (SmPC WEGOVY, SmPC Xenical, SmPC Mounjaro, SmPC Plyzari, SmPC Saxenda, SmPC Victoza, SmPC Qsiva)
29. Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ k 1. 12. 2025. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/> (SCAU)
30. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [citace 9.11.2025] [Online] dostupné z: <https://sukl.gov.cz/> (SÚKL)
31. Ryan et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* 2020; 229:61-9 (Ryan et al. 2020)
32. The European Association for the Study of Obesity. Obesity management algorithm summary. Infographics. 1st January 2025. Dostupné z: <https://easo.org/framework-for-the-pharmacological-treatment-of-obesity-and-its-complications-from-the-european-association-for-the-study-of-obesity/> (EASO Guidelines 2025)
33. Lübker et al. The Composite Number Needed to Treat for Semaglutide in Populations with Overweight or Obesity and Established Cardiovascular Disease. *Adv Ther* (2025) 42:2513–2525 <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03176> (Lübker et al. 2025)
34. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Wegovy. STEP TEENS. EMA/CHMP/141429/2023; Procedure No. EMEA/H/C/005422/II/0009. 30 March 2023.. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu> (EPAR III WEGOVY)
35. Clinicaltrials.gov, NCT03574597

36. Lincoff AM. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med 2023;389:2221-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563 (Linkoff et al. 2023)
37. Supplement to: Lincoff AM. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med 2023;389:2221-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563 (Linkoff et al. 2023 Suppl.)
38. Clinicaltrials.gov, NCT04102189
39. Weghuber D. et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. N Engl J Med 2022;387: 2245-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601 (Weghuber et al. 2022)
40. Kelly AS. et al. Reducing BMI below the obesity threshold in adolescents treated with once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg. Obesity (Silver Spring). 2023;31:2139–2149. DOI: 10.1002/oby.23808 (Kelly et al. 2023)
41. Společné stanovisko odborných společností k farmakologické léčbě obezity. České obezitologické společnosti ČLS JEP, Společné sekce bariatricko-metabolické chirurgie a České asociace preventivní kardiologie a České společnosti pro aterosklerózu a České diabetologické společnosti. Prakt. Lék. 2021; 101(1): 32–47 (Stanoviska OS 2021)
42. Colhoun HM. et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. Nature Medicine. Volume 30. July 2024; 2058–2066. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03015-5> (Colhoun et al. 2024)
43. Šmíd V et Dvořák K. Doplnění Doporučeného postupu České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu NAFLD (nyní nazýváno MASLD) - FIB-4. Česká hepatologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. 5. 12. 2023. Dostupné z: <https://www.ces-hep.cz/> (doplnění DP ČHS 2023)