

ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY

ZP Ostenil Plus

Obsah

Seznam použitých zkratk

Seznam tabulek

Osteoartróza	2
Význam kyseliny hyaluronové	2
Doporučení odborných společností	4
Specifikace hodnoceného přípravku	4
Specifikace hodnoceného komparátoru	5
Hodnocení nákladové efektivity	6
Analýza CMA	7
Závěr	7
Literatura	8

Seznam zkratk

ACR	Americká revmatologická společnost
CMA	Cost minimization analysis, analýza minimalizace nákladů
ČRS	Česká revmatologická společnost
KH	kyselina hyaluronová
LP	léčivý přípravek
NSAID	nesteroidní protizánětlivé léky
ZP	zdravotnický prostředek
OA	osteoartróza

Seznam tabulek

- Tabulka 1: Specifikace přípravku Ostenil
Tabulka 2: Parametry hodnoceného přípravku a srovnávacího preparátu
Tabulka 3: Náklady na podání přípravku
Tabulka 4: Srovnání nákladů na podání přípravku v rámci 1 léčebného cyklu

OSTEOARTRÓZA

Osteoartrida (OA) kolene je nejčastějším degenerativním kloubním onemocněním u starších osob, které vede k bolesti a dysfunkci kloubu a ovlivňuje kvalitu života jedinců. Je charakterizováno degenerací a úbytkem kloubní chrupavky, subchondrálním poškozením kosti, zánětem/synovitiidou, tvorbou osteofytů a ztrátou kloubní štěrbiny¹. Klinické manifestace OA kolene se převážně vyznačují postupným narůstáním bolesti kloubu, ztuhlostí a zvětšením kloubu s omezenou hybností¹. Vzhledem k celosvětovému trendu stárnoucí populace a nárůstu očekávané doby života se OA stává významnější příčinou obav mezi zdravotníky. Epidemiologické studie odhadují, že symptomatická radiograficky potvrzená OA kolene postihuje 10 % dospělých starších 55 let². Etiologie OA kolene není zcela jasná, avšak její incidence s věkem stoupá, zejména u žen³. Za jeden z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj a progresi OA se považuje obezita spolu s dalšími genetickými nebo traumatickými faktory⁴.

Dle pokynů Americké revmatologické společnosti (ACR) pro léčbu OA kolene se za možnosti první linie léčby považují analgetika a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)⁵. Nicméně vzhledem k známé skutečnosti, že NSAID způsobují potenciální systémové nežádoucí účinky, je nutné postupovat obezřetně před předepsáním NSAID starším pacientům, kteří tvoří hlavní populaci OA⁵. Intraartikulární injekce kyseliny hyaluronové (HA) je nyní doporučována hlavním terapeutickým pokynem při léčbě OA a doporučuje se těm pacientům, kteří nereagují na nefarmakologickou terapii, NSAID nebo analgetika⁶.

KYSELINA HYALURONOVÁ

Kyselina hyaluronová (KH) je relativně jednoduchý glykosaminoglykan. Je tvořena jedním dlouhým řetězcem z více než 25 000 opakujících se disacharidových jednotek, beta (1 - 4) acetylglukosamin se střídá s beta (1 - 3) glukuronátem, z nichž každá nese záporný náboj. Bylo zjištěno, že v chrupavce se proteoglykanové molekuly vážou s řetězcem kyseliny hyaluronové, vytvářejí větší struktury - proteoglykanové agregáty. Vzhledem k tomu, že se na sacharidových částech většiny proteoglykanů nacházejí hojně hydroxylové, karboxylové, případně sulfátové skupiny, jsou tyto struktury vysoce hydrofilní a chovají se jako polyanionty⁷.

Díky svým unikátním vlastnostem našla kyselina hyaluronová řadu uplatnění v nejrůznějších medicínských odvětvích (revmatologii, ortopedii, oftalmologii, kosmetické chirurgii a diabetologii). Druhé nejširší využití kyseliny hyaluronové představuje intraartikulární aplikace (tzn. viskosuplementace) u pacientů s osteoartrózou⁷.

KH je důležitou součástí synoviální tekutiny a přispívá k homeostáze kloubního prostředí⁸.

Synoviální tekutina funguje v prostředí kolenního kloubu jako kloubní mazivo a absorbér šoků způsobených střížnými a kompresními silami. Synoviální tekutina obvykle obsahuje zejména KH, která napomáhá udržet vysokou viskozitu kapaliny a normální integritu kloubu⁹. Při OA se viskoelastické vlastnosti synoviální tekutiny snižují v důsledku degradace endogenní KH¹⁰. Intraartikulární injekce exogenní KH stimuluje produkci endogenní KH, což může vést k úlevě od příznaků OA kolene mnoha cestami¹¹. Kromě přínosů z hlediska struktury vykazuje KH krátkodobou účinnost díky analgetickému účinku a rovněž má dlouhodobý účinek, který pomáhá při bolesti a kloubní funkci¹².

Jak dlouhodobé, tak krátkodobé terapeutické účinky HA u pacientů s OA kolene byly prokázány v

různých klinických hodnoceních ve srovnání s intraartikulární injekcí kortikosteroidů a placebo¹².

Současná léčba chronických zánětlivých onemocnění se snaží nespecificky potlačit aktivaci buněk imunitního systému, kde se interakce receptoru CD44 s kyselinou hyaluronovou ukazuje jako nová možnost léčby. Mimo zmíněné fyziologické funkce je hyaluronová kyselina přítomna také u patologických dějů, jejichž průběh lze odhalit na základě změn její koncentrace v krvi nebo na základě přítomnosti jejích fragmentů a degradačních produktů. Mezi tyto patologické děje patří především revmatoidní artritida¹³.

KH se získává buď extrakcí z kohoutích hřebínků, nebo je získávána biotechnologicky pomocí syntézy bakteriemi rodu *Streptococcus equi* a *Streptococcus zooepidemicus*. Následně je KH chemicky modifikována a stabilizována pomocí křížových vazeb¹⁴

Zdroj KH může mít potencionální vliv na čistotu finálního produktu. Dle dostupných informací existuje riziko nežádoucího obsahu zvířecích proteinů v KH získávané z kohoutích hřebínků, čímž dochází ke zvýšenému riziku vzniku nežádoucích účinků.

Globálně však z analýz a studií vyplývá, že preparáty s obsahem KH určené pro injekční aplikaci do kloubů jsou relativně dobře snášeny. Může dojít k výskytu tzv. místních reakcí, které jsou uváděny v rozsahu 2-4%, což odpovídá i výskytu těchto reakcí po injekčních aplikacích fyziologického roztoku. Během používání těchto přípravků může dojít k běžným nežádoucím účinkům spojeným s invazivními zákroky, které zahrnují: přechodný otok kloubu, bolest, teplo, zčervenání, výpotek. Tyto nežádoucí reakce jsou zpravidla krátkodobého charakteru.

Na současném trhu existuje široký výběr přípravků s obsahem KH o různých molekulových hmotnostech. Dle dostupných informací o obsažené molekulové hmotnosti můžeme tyto roztoky rozdělit na ty - s molekulovou hmotností nízkou (méně než 700kDa), střední (800 - 1500kDa) a vysokomolekulární roztoky (nad 2000 kDa)¹⁴.

Preparáty s obsahem nízké molekulové hmotnosti KH se zpravidla aplikují v cyklu 3-5ti injekcí v týdenních intervalech. Nejnověji bylo prokázáno, že preparát s obsahem vysokomolekulární KH aplikovaný jednorázově je také účinný.

DOPORUČENÍ ODBORNÝCH SPOLEČNOSTÍ

Doporučení pro použití KH v rámci injekčně aplikovaných elastoviskózních roztoků se může lišit, nicméně v rámci ČR a EU je tato aplikace doporučována následovně:

Česká revmatologická společnost (ČRS) vydala v roce 2012 doporučení pro intraartikulární podání KH u pacientů s bolestivou OA kolenních kloubů, u kterých selhala nebo byla kontraindikována léčba nesteroidními antirevmatiky⁸.

European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) vydala v roce 2014 doporučení pro intraartikulární podání KH jako další krok pokud nedojde k dostatečné léčbě pomocí paracetamolu, nesteroidních antiflogistik, případně lokálním kapsaicinem¹⁴.

SPECIFIKACE HODNOCENÉHO PŘÍPRAVKU

Existuje více typů přípravku Ostenil, které jsou celosvětově uváděny na trh. Na základě vyhodnocení nákladové efektivity a zároveň nejvyššího přínosu nejen pro plátce, ale také pro pacienta se tato analýza zabývá pouze typem Ostenil Plus– kyselinou hyaluronovou se střední molekulovou hmotností.

Tabulka 1 - specifikace přípravku Ostenil Plus

Název přípravku:	Ostenil
Molekulová hmotnost HA:	1,5 – 2000 kDa
Hmotnost HA na injekci:	40 mg
Objem v injekci:	2 ml
Koncentrace hyaluronátu sodného:	2 %
Dávkování:	1-3 injekcí
Kód pojišťovny:	0140840

Ostenil Plus obsahuje 2% roztok sterilního hyaluronátu sodného o hmotnosti 1500 - 2000 kDaltonů. Obsahuje 40mg HA v 2ml předplněné injekční stříkačce.

Jedná se o vysokomolekulární hyaluronát vhodný pro pacienty primární osteoartrózy kolenních kloubů, rentgenologicky II. a III. stádium dle Kellgrena, při pravidelných bolestech větší intenzity, které nelze dostatečně tlumit analgetiky a nesteroidními antirevmatiky, nebo u pacientů, u kterých je léčba p.o. podávány analgetiky a nesteroidními antirevmatiky kontraindikována.

Ostenil Plus je určen k použití v léčebném režimu sestávajícím z 1-3 injekcí, tj. 1 kúra podávaná každých šest měsíců může zmírnit bolest a zlepšit mobilitu na dobu až 6 měsíců za předpokladu, že pacient trpí mírnou až středně závažnou osteoartritidou kolenního kloubu¹⁴.

VOLBA SROVNÁVACÍHO PREPARÁTU

Zdravotnický prostředek Ostenil Plus je zařazen do stávajícího číselníku ZP hrazených na poukaz ve výši 75% ENNV.

Je aktuálně zařazen do skupiny 13- dále nespecifikované pomůcky. Tato skupina bude zrušena a dle Přílohy č.3 oddíl A a C Zákona č.48/1997 Sb jsou elastoviskózní roztoky neboli ZP třídy III s obsahem HA zařazeny do nekategorizovaných zdravotnických prostředků.

Jako srovnávací prostředek byl v rámci této analýzy zvolen LP Hyalgan, jelikož je aktuálně jediným zástupcem léčivého přípravku s obsahem KH, který je určen k intraartikulární léčbě.

Tabulka 2 - parametry hodnoceného přípravku a srovnávacího prostředku

Parametry	LP Hyalgan	ZP Ostenil Plus¹⁶
Obsah účinné látky:	natrii hyaluronas 20mg/2ml	2% roztok sterilního hyaluronátu Sodného 20mg/ml celkem 40 mg / ml
Molekulová hmotnost:	500-730 kDa	1500 – 2000 kDa
Dávkování:	1 inj./1x týdně po dobu 5 týdnů celkem 5 injekcí v průběhu max 6 měsíců	1-3 inj./ 6 měsíců
Proces výroby:	extrakt z kohoutích hřebínků	biofermentace
Maximální úhrada:	terapie 5 injekcí 3 925,70 Kč	1 549 Kč
Indikace:	Léčba primární osteoartrózy nebo sekundární posttraumatické osteoartrózy (zejména gonartrózy).	primární osteoartróza kolenních kloubů, rentgenologicky II. a III. stádium dle Kellgrena
Specializace:	A,E/ ORT, REV	ORT, REV

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY

Z klinického hodnocení byla prokázána bezpečnost a účinnost přípravku Ostenil Plus, u kterého nebyl od jeho uvedení na trh ČR hlášen žádný výskyt nežádoucích účinků..

V rámci zhodnocení nákladové efektivity chceme zdůraznit minimalizaci nákladů z pohledu plátce 50% úhrady, tedy zdravotních pojišťoven.

V

Níže tedy poskytujeme analýzu minimalizace nákladů - CMA (Cost Minimization Analysis).

Náklady na přípravek a jeho podání:

Vyhláška č.134/1998 Sb, intraartikulární podání, vykazováno výkonem:

Tabulka 3 - Náklady na podání přípravku jednorázové

Kód:	66949
Název:	PUNKCE KLOUBNÍ S APLIKACÍ LÉČIVA
Odbornost:	606
Minutová režijní sazba:	3,74
Čas:	15
Body:	109
Náklad v Kč:	165

Tabulka 4 - Náklady na podání přípravku v rámci 1 léčebného cyklu

NÁKLADY	LP Hyalgan	ZP Ostenil Plus
Přípravek:	5 inj 3 925,70 Kč	3-5 inj. 1 549,50 Kč
Podání:	825,00 Kč	495,00 Kč
Celkem:	4 750,70 Kč	2 044,50 Kč

ANALÝZA CMA Z POHLEDU PLÁTCE (POJIŠŤOVNA)

Pacient:	lehká až středně těžká primární osteoartróza kolenního kloubu, rengenologicky II. a III. stádium dle Kellgrena	
Léčebná kúra:	1 cyklus, 6 měsíců	
Komparátoři:	LP Hyalgan / ZP Ostenil	
Náklady:	LP Hyalgan	4 750,70 Kč
	ZP Ostenil Plus	2 044,50 Kč

ZÁVĚR

Náklady na 1 kúru pomocí ZP Ostenil Plus jsou dle vypracované CMA výrazně nižší než náklady na 1 léčebný cyklus LP Hyalgan.

Dle přiložené analýzy lze tedy usoudit, že ZP Ostenil Plus je pro plátce nákladově příznivější variantou. Pro pacienta možnou volbou s nižším počtem návštěv lékaře.

Je třeba zdůraznit, že ne vždy je potřeba absolvovat vyšší uváděný počet injekcí, ale lze přistoupit i k nižšímu počtu aplikací.

LITERATURA

1. Dieppe, P.A. and L.S. Lohmander, Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*, 2005. 365(9463): p. 965-73.
2. Peat, G., R. McCarney, and P. Croft, Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(2): p. 91-7.
3. Gross, A.F., S. Fickert, and K.P. Gunther, [Obesity and arthritis]. *Orthopade*, 2005. 34(7): p. 638-44.
4. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(9): p. 1905-15.
5. Balazs, E.A. and J.L. Denlinger, Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*, 1993. 39: p. 3-9.
6. Pavelka a kol. Pokroky v revmatologii, 1996
7. Pavelka, K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů. *Revmatologický ústav Praha*. 2012.
8. Chen, Y.Q., et al., Microrheology of human synovial fluid of arthritis patients studied by diffusing wave spectroscopy. *J Biophotonics*, 2012. 5(10): p. 777-84.
9. Goldberg, V.M. and J.A. Buckwalter, Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005. 13(3): p. 216-24.
10. Bannuru, R.R., et al., Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011. 19(6): p. 611-9.
11. Frei R., Viskosuplementace v léčbě osteoartrózy, *Farmakoterapie v praxi*, 2014
12. Bruyere, O., et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2014
13. Příbalový leták Ostenil Plus