HYALURONOVÁ KYSELINA APLIKOVÁNA INTRAARTIKULÁRNĚ

1. Hyaluronová kyselina

Kyselina hyaluronová (HA) je v lidském organismu přítomna v pojivových tkáních (např. v kůži, sklivci, chrupavce), ale její největší množství je v kloubní synoviální tekutině. Zde se nachází v neagregované formě a díky výjimečným viskoelastickým a lubrikačním vlastnostem je její přítomnost základní podmínkou pro řádnou funkci kloubů.

V průběhu osteoartrózy (OA) dochází v synoviální tekutině v důsledku depolymerizace HA ke snížení její molekulární hmotnosti, což způsobuje zhoršení reologických vlastností. Na základě nálezu těchto změn synoviální tekutiny v osteoartrotických kloubech navrhli Balazs a spol. již v 70. letech minulého století koncept tzv. viskosuplementace.

Podstatou viskosuplementace je intraartikulární podání exogenní HA s cílem normalizovat reologické vlastnosti synoviální tekutiny a obnovit její lubrikační schopnosti a šok absorbující vlastnosti. Koncept viskosuplementace byl potvrzen v řadě klinických studií., které ovšem poukázaly i na rozpor mezi délkou trvání klinického účinku, jenž přetrvával týdny i měsíce po aplikaci HA, a mezi poločasem setrvání exogenní HA v kloubu čítajícím pouze několik hodin.

Vysvětlení tohoto rozporu přineslo zjištění, že kromě mechanického účinku na reologické vlastnosti synoviální tekutiny vykazuje aplikace HA i mnohé farmakologické účinky. Jejich shrnutí nabízí přehled 104 prací věnovaných HA, který publikovali Altman a kol. v roce 2015 (2).

Autoři uvádí, že HA má kromě mechanického především tzv. viskoindukční účinek spočívající ve stimulaci synoviocytů a chondrocytů, což má za následek zvýšení syntézy endogenní HA. Vedle toho byly prokázány i vlastní chondroprotektivní účinky zprostředkované vazbou HA na receptor CD44. Kromě toho jsou HA přičítány i protizánětlivé vlastnosti dané jejím působením na prostaglandiny a superoxidové radikály či inhibicí některých zánětlivých cytokinů.

Nitrokloubní hyaluronany mohou rovněž omezovat interakci endogenních látek vyvolávajících bolest a mají také přímý analgetický účinek díky působení na volná nervová zakončení. V souvislosti s podáním exogenní HA je popsáno také pozitivní ovlivnění osteocytů a změn subchondrální kosti.

2. Přípravky v žádosti

Žádost se týká následujících přípravků:

- **Crespine® Gel** je vysoce čistý intraartikulární injekční implantát pro léčbu degenerativního onemocnění kloubu (osteoartritida/osteoartróza). Jedná se o sterilní vstřebatelný viskoelastický gel, (1,5%; 30 mg/2 ml). Crespine® Gel je zdravotnický prostředek třídy III a je dodáván ve formě jednorázové injekce v předplněné injekční stříkačce pro intraartikulární podání.
- **Crespine® Gel+** je vysoce čistý intraartikulární injekční implantát pro léčbu degenerativního onemocnění kloubu (osteoartritida/osteoartróza). Jedná se o sterilní vstřebatelný viskoelastický gel, (1,5%; 30 mg/2 ml) který je kombinací kyseliny hyaluronové v tzv. kroslinkové („cross -linked“) formě a hydrochloridu prilokainu. Crespine® Gel+ je zdravotnický prostředek třídy III a je dodáván ve formě jednorázové injekce v předplněné injekční stříkačce pro intraartikulární podání.

V obou případech se jedná o sterilní, apyrogenní, viskoelastický gel obsahující sodnou sůl kyseliny hyaluronové, která byla získána bakteriální fermentací s optimální molekulární hmotností 2000-2200 kDa derivovanou bakteriální fermentací nejvyšší čistoty v kombinované duální formě (kombinace tzv. „cross-linked“ a „non-cross-linked“ formy) o různé molekulární hmotnosti připravené jako gel pomocí unikátní patentované technologie CRM firmy BioPolymer s tixotropními vlastnostmi maximálně se blížícími synoviální tekutině.
Díky CRM technologii má kyselina hyaluronová v přípravcích Crespine® Gel a Crespine® Gel+ vylepšené biochemické, biofyzikální a tixotropní vlastnosti. V klinické praxi to znamená, že je u přípravku zaručen rychlý nástup účinku,

prodloužený účinek, oddálení dalších zánětlivých a degenerativních změn kloubu a udržení endogenní syntézy kyseliny hyaluronové.

3. Klinická data pro intraartikulárně podávanou HA

Cíl studie - Efficacy and safety of cross-linked hyaluronic acid single injection on osteoarthritis of the knee: a post-marketing phase IV study (1)

Primárním cílem této studie bylo zhodnotit účinnost, bezpečnost a trvání účinku viskosuplementace kloubu přípravkem Crespine® Gel po dobu 9 měsíců (konečný bod studie). Sekundárním cílem bylo vyhodnotit kvalitu života a časově závislé změny skóre Western Ontario a McMaster University Arthritis Index (WOMAC) po léčbě pacientů. K prokázání účinnosti léčby byl použit párový t-test pro primární a sekundární proměnné, kde primární proměnnou bylo skóre bolesti WOMAC a sekundární proměnné zahrnovaly stupnice ztuhlosti WOMAC a funkční, emoční a sociální výkonnosti.
Účastníci byli starší 40 let a byla jim diagnostikována OA kolena v tibio femorální štěrbině. Podle rentgenového hodnocení mělo 8,33% pacientů OA stupeň I, 34,52% mělo OA stupeň II, 55,95% mělo OA stupeň III a 1,19% mělo OA stupeň IV.

Respondenti podle Osteoarthritis Research Society International (OARSI)

Účastníci, kteří prokázali zlepšení alespoň v jedné kategorii v hodnocení bolesti WOMAC, byli klasifikováni jako respondenti. Byly hlášeny počty 20% respondentů, 50% respondentů a 70% respondentů. Většina účastníků (83, 99%) vykázala zlepšení o 20% a byla považována za 20% respondenty, zatímco 82% účastníků (69 pacientů) vykázalo 50% zlepšení nebo lepší, zatímco 75% účastníků (63 pacientů) bylo klasifikováno jako 70% respondenti. Tyto výsledky potvrdily účinnost intraartikulární injekce Crespine® Gel na OA.
Současné přístupy k léčbě, např. přístupy doporučované společnostmi ACR a OARSI, uvádějí HA jako léčbu 2. volby u pacientů, kteří nereagují buď na nefarmakologickou terapii nebo kteří nereagují na léčbu acetaminofenem nebo NSAID nebo kteří nemohou tyto léky užívat. Existují však důkazy, které podporují používání HA dříve v paradigmatu léčby OA. Pacienti s nižším stupněm OA hlásili výrazně lepší nebo mnohem lepší odpověď na hylan G-F 20 než pacienti s vyšším stupněm OA. U pacientů, u kterých byla diagnostikována OA v průběhu jednoho roku, je větší pravděpodobnost, že budou z Hylanu G-F 20 profitovat, než u pacientů, u kterých byla diagnostikována déle než jeden rok. Bylo také prokázáno, že pacienti s méně závažnou OA, kteří byli léčeni přípravky s obsahem HA, potřebovali méně analgetik a většinou nepotřebovali tak často pomocná zařízení pro usnadnění pohybu. Souhrnně tato zjištění naznačují, že použití HA v časnější fázi onemocnění by mohlo být pro pacienty prospěšné. Kromě toho jsou HA přinejmenším stejně nebo i více účinné jako NSAID a ukázalo se, že jsou bezpečnější než NSAID i než inhibitory COX-2. HA nejsou spojeny s potenciálně závažnými gastrointestinálními problémy jako NSAID nebo s problémy kardiovaskulárními jako inhibitory COX-2. Vzhledem k prokázané účinnosti a bezpečnosti a nevýhodám konzervativnějších terapií by HA mohly u pacientů s OA snížit spotřebu NSAID a kortikosteroidů, i když se hylan a HA v současné době nedoporučují používat v kombinaci s jinou léčbou.
Tato studie prokázala, že HA přítomný v injekci Crespine® Gel zlepšuje fyzickou funkci kolene a snižuje bolest a ztuhlost spojenou s OA, přičemž vykazuje vynikající bezpečnost, zejména ve srovnání s NSAID a inhibitory COX-2. 1 měsíc po injekci bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení bolesti, ztuhlosti a funkčního výkonu podle WOMAC. Podskupiny před léčbou bolesti, ztuhlosti a funkčního výkonu byly jedenáct (celkové skóre 20), 3,8 (celkové skóre osm) a 34 (celkové skóre 68), a tato skóre se po podání Crespine Gel zlepšila na 4,8, 1,0, a 16,2 (P menší než 0,0001 pro každou proměnnou). Vrcholové zlepšení bylo zaznamenáno 5 měsíců po podání Crespine® Gel, kdy skóre bolesti, ztuhlosti a funkčního výkonu kleslo na 2,60, 0,33 a 9,90. Významné zlepšení se udrželo 9 měsíců po injekci, jak ukazuje skóre bolesti 3,36, skóre ztuhlosti 0,42 a skóre funkční výkonnosti 11,5.
Snížení míry bolesti, ztuhlosti a obtíže při provádění nezbytných fyzických funkcí (73,8%, 90,2% a 69% pacientů) byly statisticky a klinicky relevantní. Tyto změny byly navíc spojeny se sníženou mírou obtížnosti vykonávající sociální a emoční funkce (77,9%, respektive 84,3% pacientů). Účinnost intraartikulární injekce Crespin® gelu byla tedy vysoká u FAS vybraných účastníků studie.

Cochrane Review hodnotila dostupnou evidenci týkající se viskosuplementace v roce 2005. Zařazeno bylo 63 studií s průměrným skóre kvality 3 (na stupnici 1-5). Většina zařazených studií porovnávala HA s placebem (N=37), v 9 studiích bylo srovnání s intraartikulárně podanými kortikoidy a 5 studií porovnávalo HA s NSA. V období 5 – 13 týdnů po aplikaci bylo prokázáno snížení bolesti v průměru o 11-54 % a zlepšení funkce o 9-15 %. Účinnost HA byla v porovnání s NSA obdobná, oproti kortikoidům bylo přetrvávání účinku HA delší. Přehled rovněž uvádí velmi dobrou snášenlivost HA a jen nízký výskyt nežádoucích účinků.

Pozitivní efekt HA vyplývá i z publikace z roku 2017 (5). Do hodnocené účinnosti a bezpečnosti byly zařazeny pouze meta-analýzy publikované od roku 2012. Výsledky uvedené v této publikaci potvrzují výsledky individuálních studií.

4. Analýza nákladové efektivity

V analýze nákladové efektivity je předpokládána porovnatelná účinnost posuzovaných zdravotnických prostředků (Crespine Gel, Crespine Gel+), léčivého přípravku Hyalgan a také jednotlivých injekcí přípravků Monovisc, Durolane, HyalOne a Sinovial One. V literatuře nebyly nalezeny informace a důkazy, které by srovnatelnou účinnost vyvracely.

Zdravotnický prostředek Crespine Gel a Crespine Gel+ bude t.č. hrazen a to částečně, ve výši **1460,00/1549,00 Kč/injekci**. Hrazena je maximálně **1 aplikace do kloubu během 9 měsíců**.

HyalOne je rovněž částečně hrazen, a to ve výši **1 465,475 Kč/injekci**. Hrazená je 1 injekce/6 měsíců.

Monovisc, Durolane, HyalOne and Sinovial One jsou jsou hrazene ve výši **1 382,99; 1 535,795; 1 465,475; 1 271,585 Kč/injekci.** Hrazená je 1 injekce/6 měsíců.

Léčivý přípravek Hyalgan je hrazen ve výši **785,14 Kč/injekci**. Léčivý přípravek je aplikován v týdenních cyklech, přičemž maximální počet aplikací v jednom cyklu je 5.

Údaje o úhradách, indikačním omezení a počtu aplikací vychází z publikovaných úhrad pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky (www.sukl.cz), případně z SPC pro Hyalgan: Počet podání.

Analýza nákladové efektivity dále předpokládá, že při ztrátě úhrady pro přípravky Crespine Gel a Crespine Gel+ budou pacienti léčeni přípravkem Hyalgan anebo Durolane, HyalOne, Monovisc, Sinovial One .

Je odhadováno, že každá injekce Crespine Gel/Crespine Gel+ bude nahrazena 3 injekcemi přípravku Hyalgan.

Výsledek je uveden jako srovnání nákladů veřejného zdravotního pojištění pro Crespine vs. Hyalgan a Crespine vs. HyalOne, Monovisc, Durolane a Sinovial One na 1 pacienta a cyklus (9 měsíců) s ohledem na to, že u přípravků Crespine Gel (a Crespine Gel+) je úhrada pouze jedné aplikace za 9 měsíců.

Tabulka 1: Srovnání nákladů Crespine Gel a Crespine Gel+ a Hyalgan

	Crespine Gel/ Crespine Gel+	**Hyalgan**
1 injekce - ÚHR	1460,00	785,14
Počet injekcí/cyklus	1	3
Úhrada/cyklus – 9 měsíců	**1460,00/1549,00**	**2 355,42 + 1177,71 = 3533,13 Kč**
Crespine Gel/Crespine Gel+ - Hyalgan	**-2073,13 Kč/1984,13**	

Tabulka 2: Srovnání nákladů Crespine Gel/Gel+ a HyalOne, Monovisc, Durolane a Sinovial One na 9ti měsíční léčebný cyklus:

	Crespine Gel/Crespine Gel+	HyalOne	Monovisc	Durolane	Sinovial One
1 injekce - ÚHR	1 460,00/1549,00	1 465,475	1 382,99	1 535,795	1 271,585
Počet injekcí/cyklus(**9** měsíců)	1	1,5	1,5	1,5	1,5
Úhrada/cyklus 9 měsíců)	**1 460, 00/1549,00**	**2 198,205**	**2 074,485**	**2303, 6925**	**1 907,37**
Crespine - jini		**-738, 205/ -649,205**	**-614,485/ -525,485**	**-843,6925/ -754,6925**	**-447,37/ -358,37**

Srovnání nákladů ve všech případech vychází ve prospěch zdravotnických prostředků Crespine Gel a Crespine Gel+. Ve všech případech jsou ostatní přípravky nákladnější na financování 1 cyklus léčby z veřejných zdrojů.

Crespine je méně nákladný oproti porovnatelně účinné a bezpečné léčbě přípravkem Hyalgan.

5. Analýza dopadu do rozpočtu

Analýza dopadu do rozpočtu byla provedena v časovém horizontu 12 mesíců s předpokladem, že současně spotřeba přípravků Crespine Gel/Crespine Gel+ je stabilní po dobu trvání analýzy.

V analýze je předpokládáno, že v případě ztráty úhrady Crespine Gel, Crespine Gel + a dalších přípravků z této skupiny dojde k převedení a nastavení nových pacientů na přípravek Hyalgan, jehož úhrada (jakožto léčivého přípravku) zůstane zachována.

Stejným způsobem jako v analýze nákladové efektivity je předpokládáno, že 1 injekce Crespine Gel nebo Crespine Gel + odpovídá 1 injekce HyalOne, Durolane, Monovisc, Sinovial One anebo odpovídá 3 injekcím Hyalgan.

Z pohledu pacientů lze předpokládat, že Crespine Gel a Crespine Gel+ budou preferovány vzhledem k o 50% déle trvající úlevě od obtíží a 33% úspoře na doplatku. To nás vede k předpokladu ročního prodeje 16 000 injekcí Crespine Gel, což bylo bráno za základ při srovnání s jinými podobnými přípravky. Za účelem správné kalkulace očekáváme, že každých 9 měsíců bude jednou aplikací léčeno 9 000 pacientů.

Úhrada všech uvažovaných přípravků je odhadována stabilně na současné úrovni (říjen 2019).

Tabulka 3: Dopad do rozpočtu

Crespine	**ROK 1**
Crespine Gel balení	12 000
Úhrada/jednotku	1460,00
Úhrada/Crespine	**17 520 000**

Hyalgan balení	54 000
Úhrada/jednotku	785,14
Úhrada/Hyalgan	**42 397 560**

Rozdíl v nákladech	**-24 877 560**

HYALONE	ROK 1
Počet balení	18 000
Úhrada/jednotku	1465,48
Úhrada/HyallOne	26 378 640
Rozdíl v nákladech Crespine - HyalOne	**-8 858 640**

Durolane	ROK 1
Počet balení	18 000
Úhrada/jednotku	1535,8
Úhrada/Durolane	27 644 400
Rozdíl v nákladech Crespine - Durolane	**-10 124 400**

Monovisc	ROK 1
Počet balení	18 000
Úhrada/jednotku	1382,99
Úhrada/Monovisc	24 893 820
Rozdíl v nákladech Crespine - Monovisc	**-7 373 820**

Sinovial One	ROK 1
Počet balení	18 000
Úhrada/jednotku	1271,59
Úhrada/Sinovial One	22 888 620
Rozdíl v nákladech Crespine – Synovial One	**-5 368 620**

Celkový dopad	**-32 808 930**

Celková úspora při zachování úhrady pro Crespine Gel a Crespine Gel+ je minimálně 30 mil Kč v každém z uvažovaných roků.

Byly dále provedeny modelace výchozího počtu spotřebovaných jednotek Crespine Gel a Crespine Gel+ (v rozmezí 20 %), změna úhrady pro Crespine Gel a Crespine Gel+ (v rozmezí 25 %) a změna úhrady pro Hyalgan (snížení o 20 %).

Výsledky jsou uvedeny vždy pro 1 rok, neboť je předpokládáno, že počty jednotek (a tím i náklady) jsou v jednotlivých letech identické.

Tabulka 4: Roční dopad – alternativní modelace

	Roční dopad
Zvýšení počtu injekcí o 20 %	-21 373 560
Snížení počtu injekcí o 20 %	-27 797 560
Snížení úhrady prostředků o 25 %	-29 257 560
Zvýšení úhrady prostředků o 25 %	-20 497 560
Snížení úhrady Hyalgan o 20 %	-16 398 048

Ve všech scénářích byla potvrzena úspora při zachování úhrad zdravotnických prostředků, a to včetně zvýšení úhrady prostředků o 25 % anebo snížení úhrady léčivého přípravku Hyalgan o 20 %.

Analýza dopadu do rozpočtu tak jednoznačně prokazuje, že zachování úhrady Crespine Gel a Crespine Gel+ je z pohledu veřejných prostředků náklady šetřící.

6. Literatura

1. Bashaireh K et al. Efficacy and safety of cross-linked hyaluronic acid single injection on osteoarthritis of the knee: a post-marketing phase IV study. *Dove Medical Press Limited, Drug Design, Development and Therapy 2015:9 2063–2072*
2. Altman RD et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. BMC Musculoskeletal Disorders (2015) 16:321.
3. Vetro A et al. Pain relief and functional recovery over a six-month period after intra-articular injection with sodium hyaluronate (MW 1500-2000 kDa) in osteoarthritis of the knee. Eur J Musculoskeletal Dis (2014); 3(1): 25-33.
4. Bellamy N et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.
5. Bhandari M et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2017, Vol. 9(9) 231–246.