

| | | |
|---|--|--------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 1/30 |
|---|--|--------------|

Analýza nákladové efektivity zdravotnického prostředku JOYFLEX 2%

Obsah

| | |
|---|-----------|
| 1. SOUHRN | 2 |
| 2. CÍL HODNOCENÍ, ZÁKLADNÍ DESIGN ANALÝZY..... | 2 |
| 2.1. ZÁKLADNÍ INFORMACE O VÝROBKU | 2 |
| 2.2. VÝBĚR SROVNÁVANÉ INTERVENCE..... | 2 |
| 2.3. PERSPEKTIVA HODNOCENÍ | 7 |
| 2.4. CÍLOVÁ POPULACE..... | 7 |
| 2.5. ČASOVÝ HORIZONT HODNOCENÍ | 7 |
| 2.6. VÝBĚR VHODNÉHO TYPU NÁKLADOVÉ ANALÝZY | 7 |
| 3. METODIKA HODNOCENÍ – POPIS ZDRAVOTNĚ EKONOMICKÉHO MODELU | 8 |
| 3.1. VOLBA EFEKTU..... | 8 |
| 4. SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY..... | 8 |
| 4.1. POSTUP PRO VYHLEDÁNÍ RELEVANTNÍCH STUDIÍ | 8 |
| 4.2. ANALÝZA STUDIÍ..... | 11 |
| 4.3. ANALÝZA LITERATURY Z POHLEDU BEZPEČNOSTI A ÚČINNOSTI ZDRAVOTNICKÉHO PROSTŘEDKU | 14 |
| 5. ZHODNOCENÍ NÁKLADŮ A PŘÍNOSŮ | 18 |
| 5.1. VYJÁDŘENÍ NÁKLADŮ | 18 |
| 5.2. VYJÁDŘENÍ PŘÍNOSŮ | 18 |
| 6. VYTVOŘENÍ MODELU NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY | 19 |
| 6.1. VSTUPY DO MODELU: | 19 |
| 6.2. ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY | 23 |
| 6.3. ANALÝZA SENZITIVITY, VALIDACE MODELU | 24 |
| 7. ANALÝZY DOPADU DO ROZPOČTU PLÁTCŮ | 25 |
| 8. ZÁVĚR A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ..... | 27 |
| 9. POUŽITÁ LITERATURA..... | 28 |

| | | |
|---|--|--------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 2/30 |
|---|--|--------------|

1. Souhrn

Zdravotnický prostředek Joyflex 2% izotonický injekční gel pro intraartikulární použití k léčbě různých příznaků související s onemocněním či dysfunkcí lidských synoviálních kloubů. Jedním z takového diagnózy může být např. osteoartróza kolenního kloubu aj.

Tento dokument je součástí elektronického ohlášení o zařazení předmětného zdravotnického prostředku do úhradové skupiny „Nekategorizované zdravotnické prostředky“ a to s 50 % úhradou. V rámci tohoto hodnocení byla provedena analýza nákladové efektivity a dále analýza dopadu do rozpočtu. Struktura dokumentu vychází z dokumentu „Doporučená struktura ekonomických analýz v procesu kategorizace a úhrad zdravotnických prostředků na poukaz.“

2. Cíl hodnocení, základní design analýzy

2.1. Základní informace o výrobku

Společnost: Green-Swan, Pharmaceuticals CR, a.s., Pod Višňovkou 27/1662, 140 00 Praha 4






Zdravotnický prostředek: Joyflex 2%

Účel použití: Zdravotnický prostředek Joyflex 2% je sterilní, biologicky rozložitelný, izotonický injekční gel pro intraartikulární použití. Může být indikován jako viskoelastický doplněk nebo jako náhrada za synoviální tekutinu v lidských kloubech. Je vhodný k léčbě různých příznaků souvisejících s onemocněním či dysfunkcí lidských synoviálních kloubů.

Cílem hodnocení je analyzovat nákladovou efektivitu zdravotnického prostředku Joyflex 2% v porovnání s neléčenou skupinou.

2.2. Výběr srovnávané intervence

Srovnávaná intervence byla zvolena na základě dostupných údajů od konkurenčních společností. Celkem bylo analyzováno 5 podobných výrobků – viz Obr. 1:

| | | | | | |
|---------------------------|---|---|--|---|---|
| |  |  |  |  |  |
| název | Arthrovisc | Hyalubrix | Suplasyn | Ostenil Plus | Biovisc Ortho Plus |
| obsah HA v injekci (mg) | 40 | 30 | 20 | 40 | 40 |
| objem injekce (ml) | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| Koncentrace (%) | 2,0 | 1,5 | 1,0 | 2,0 | 2,0 |
| Molekulová hmotnost (kDa) | 1 500 | >1500 | 1 800 | 1 600 | 3 000 |
| Počet injekcí v kůře | 3 | 3 | 3 až 5 | 1 až 3 | 3 |

Obr. 1: Analýza podobných produktů

| | | |
|---|--|--------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 3/30 |
|---|--|--------------|

Z výše uvedených prostředků byl zvolen výrobek, který je svým obsahem HA v injekci, objemem injekce, koncentrací, molekulovou hmotností a počtu injekcí v kůře nejvíce podobný předmětnému zdravotnickému prostředku Joyfex 2% (viz Tab. 1).

Tab. 1: Prvotní porovnání rovnocenného prostředku

| | Ostenil Plus | Joyflex 2% |
|-------------------------|--------------|------------|
| obsah HA v injekci (mg) | 40 | 40 |
| objem injekce (ml) | 2,0 | 2,0 |
| Koncentrace (%) | 2,0 | 2,0 |
| Molekulová hmotnost kDa | 1 600 | 1200-1600 |
| Počet injekcí v kůře | 1 až 3 | 3 |

| | | |
|--|--|--------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662, 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 4/30 |
|--|--|--------------|

Následně bylo provedeno detailní porovnání rovnocennosti prostředku, které bylo provedeno dle MEDDEV 2.7/1 rev.4 (viz Tab. 2).

Tab. 2: Porovnání rovnocenného a hodnoceného zdravotnického prostředku dle MEDDEV 2.7/1 rev.4

| Oblast | Charakteristika | Joyflex 2% | Ostenil Plus | Je charakteristika splněna? | Důkazní materiál |
|----------|---|---|--------------|-----------------------------|---|
| Klinická | Použití při stejných klinických podmínkách (stejně indikace a podobná závažnost a stádium onemocnění) | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus jsou indikovány jako viskoelastický doplněk nebo jako náhrada za synoviální tekutinu v lidských kloubech. | | ANO | Návod k použití/Příbalový leták zdravotnického prostředku Ostenil Plus |
| | Použití pro stejný účel | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus mají srovnatelný určený účel použití. Jsou vhodné k léčbě různých příznaků související s onemocněním či dysfunkcí lidských synoviálních kloubů. | | ANO | Návod k použití/ Příbalový leták zdravotnického prostředku Ostenil Plus |
| | Použití na stejném místě na těle | Zdravotnické Joyflex 2% a Ostenil Plus jsou indikovány k použití u lidských kloubů. | | ANO | Návod k použití/ Příbalový leták zdravotnického prostředku Ostenil Plus |
| | Použití na podobnou cílovou skupinu (věk, pohlaví, anatomie, fyziologie atp.) | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus je možno použít u dospělých jedinců, nezávisle na věku a pohlaví. | | ANO | Návod k použití/ Příbalový leták zdravotnického prostředku Ostenil Plus |

| | | |
|--|--|--------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662, 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 5/30 |
|--|--|--------------|

| | | | | |
|-----------|---|--|------------|---|
| | Nelze předpokládat významně rozdílné výsledky (např. klinický efekt, účel použití, doba použití atd.) | U zdravotnických prostředků Joyflex 2% a Ostenil Plus nelze předpokládat významně rozdílné výsledky. | ANO | Návod k použití/ Příbalový leták zdravotnického prostředku Ostenil Plus |
| | Výsledek klinické rovnocennosti | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus jsou klinicky rovnocenné. | ANO | – |
| Technická | Podobný design (návrh) | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus mají podobný design. | ANO | Návod k použití/ Příbalový leták zdravotnického prostředku Ostenil Plus |
| | Stejné podmínky použití | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus se používají stejně. | ANO | Návod k použití/ Příbalový leták zdravotnického prostředku Ostenil Plus |
| | Podobné specifikace a vlastnosti (fyzikálně chemické vlastnosti) | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus mají podobné specifikace a vlastnosti. | ANO | Návod k použití/ Příbalový leták zdravotnického prostředku Ostenil Plus |
| | Podobné principy fungování a podobné kritické funkční požadavky | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus mají podobný princip fungování a podobné kritické funkční požadavky. | ANO | Návod k použití/ Příbalový leták zdravotnického prostředku Ostenil Plus |
| | Výsledky technické rovnocennosti | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus jsou technicky rovnocenné. | ANO | – |
| | Délka trvání kontaktu | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus mají stejnou délku trvání kontaktu. | ANO | Návod k použití |
| | Podobné chování látek z hlediska uvolňování do prostředí | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus mají podobné chování látek z hlediska uvolňování do prostředí. | ANO | Návod k použití |

| | | |
|--|--|--------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662, 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 6/30 |
|--|--|--------------|

| | | | | |
|--|-----------------------------------|---|-----|---|
| | Výsledky biologické rovnocennosti | Zdravotnické prostředky Joyflex 2% a Ostenil Plus jsou biologicky rovnocenné. | ANO | – |
|--|-----------------------------------|---|-----|---|

Na základě výše uvedeného hodnocení průkazu rovnocennosti lze konstatovat, že hodnocený **zdravotnický prostředek Joyflex 2%**, distributor **Green-Swan** a zdravotnický prostředek **Ostenil Plus**, výrobce **TRB Chemedica** jsou **rovnocenné** na základě porovnání klinických, technických a biologických vlastností v souladu s MDR, Přílohou XIV a MEDDEV 2.7/1 rev. 4 a lze učinit tento závěr:

Zdravotnický prostředek Ostenil Plus je rovnocenným zdravotnickým prostředkem k hodnocenému zdravotnickému prostředku Joyflex 2% a lze jej použít jako srovnávanou intervenci pro hodnocení nákladové efektivity.

| | | |
|---|--|--------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 7/30 |
|---|--|--------------|

2.3. Perspektiva hodnocení

Hodnocení je prováděno z pohledu plátce zdravotního pojištění, a to vzhledem k cíli studie.

2.4. Cílová populace

Dospělé osoby nezávisle na pohlaví a rase, kteří jsou vhodní k indikaci prostředku (např. pacienti s osteoartrózou kolene a tomu podobné).

2.5. Časový horizont hodnocení

Data budou sbírána retrospektivně na základě literární rešerše. Nákladová data budou sbírána aktuální dle dostupných zdrojů.

2.6. Výběr vhodného typu nákladové analýzy

Analýza byla zvolena na základě dat získaných z literární rešerše a dále na základě stanoveného cíle studie.

Tab. 3: Popis nákladových analýz a jejich využití pro tuto studii.

| Typ analýzy | Potřebné výstupy | Zhodnocení dané analýzy vzhledem k cíli studie |
|---|---|---|
| Analýza minimalizace nákladů (CMA) | Porovnání čistě nákladových dat a dále za předpokladu stejného efektu | Není vhodná pro účely této studie |
| Analýza nákladů a přínosů (CBA) | Přínosy jsou hodnoceny v peněžních jednotkách | Není vhodná pro účely této studie |
| Analýza nákladové efektivity (CEA) | Efekty budou vyjádřeny v poměru k nákladům | Analýza bude provedena |
| Analýza nákladů a dopadu (CCA) | Dopady a náklady se hodnotí odděleně | Nevhodná pro tento typ studie |
| Analýza nákladu a užítu (CUA) | Náklady jsou hodnoceny ve vztahu ke kvalitě života (QALY/DALY) | Analýza je obdobou analýzy nákladové efektivity. Vzhledem k tomu, že je použito hodnocení pomocí QALY, lze tuto analýzu nazývat i jako CUA. Nicméně hodnocení přínosů vychází z indexu WOMAC, tedy jedná se celkově o analýzu nákladové efektivity. |

| | | |
|---|--|--------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 8/30 |
|---|--|--------------|

3. Metodika hodnocení – popis zdravotně ekonomického modelu

Analýza nákladové efektivity neboli Cost effectiveness analysis (CEA) je metoda, která umožňuje posoudit nákladovou efektivitu hodnocené technologie oproti srovnatelné technologii.

Analýza nákladové efektivity spočívá ve výpočtu poměru nákladu (ceny) k efektu, kde v čitateli jsou náklady a ve jmenovateli míra účinku (efekt). Je to metoda pro porovnání dvou nebo více alternativních prostředků či metod měřením vynaložených nákladů a vyvolaných důsledků. Porovnávají se tedy náklady na přirozenou jednotku efektu. Ukazatelem CEA je kritérium efektivnosti, které je možno sledovat buď pomocí nákladů na jednotku efektu (nákladová efektivnost),

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

kde C_A označuje současnou hodnotu nákladů prostředku A, C_B současnou hodnotu nákladů programu B, E_A značí efekt prostředku A a konečně E_B naturální efekt prostředku B, nebo pomocí efektivnosti na peněžní jednotku nákladů (kde efektivnost je převrácená hodnota nákladů),

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

V rámci CEA lze provést tzv. ICER neboli Incremental cost effectiveness ratio, což představuje poměr rozdílu celkových nákladů a rozdílu celkových přínosů hodnocené a srovnávané technologie. Analýza vyjadřuje náklady, které je nutno vynaložit za účelem získání jedné jednotky přínosu navíc [1].

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0}$$

C_1 – náklady na novou technologii

C_0 – náklady na stávající technologii

E_1 – účinnost nové technologie

E_0 – účinnost stávající technologie

3.1. Volba efektu

Na základě literární rešerše bylo stanoveno posouzení efektu pomocí využití tzv. WOMAC indexu (Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index). Jsou dostupné studie pro přepočet indexu WOMAC a QALY. Tedy pro výpočet přínosů, resp. efektu v nákladové analýze bylo zvoleno QALY. Detailní popis přepočtu indexu WOMAC na QALY je uveden v kap. 5.2.

4. Současný stav problematiky

4.1. Postup pro vyhledání relevantních studií

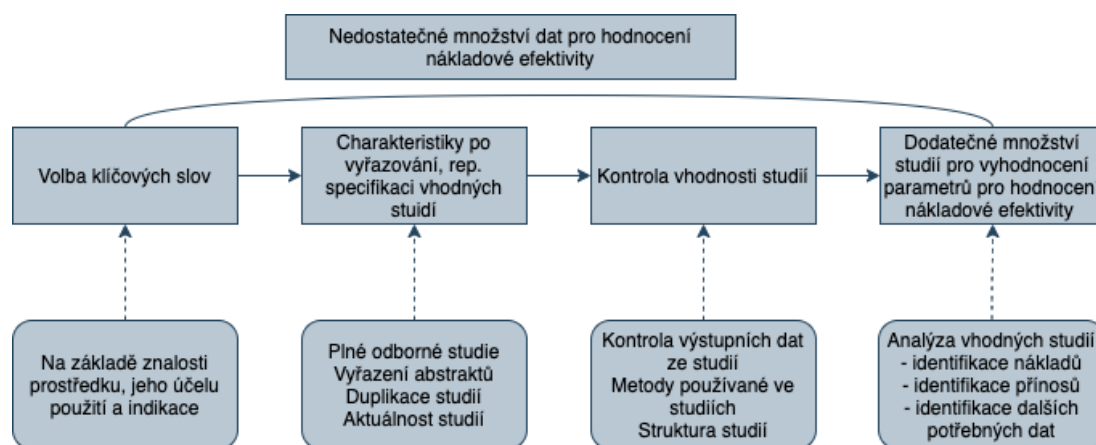
Sběr a identifikace dat byl proveden formou vyhledávání odborné literatury. Cílem vyhledávání bylo získání relevantních klinických dat o zdravotnickém prostředku. Vyhledávání bylo objektivní, tzn. byla

| | | |
|---|--|--------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 9/30 |
|---|--|--------------|

hledána příznivá i nepříznivá data, která jsou relevantní ke zdravotnickému prostředku a k danému typu studie.

Jako klíčová slova byla zvolena následující: Hyaluronic acid sodium salt osteoarthritis, injectable gel intra-articular use; randomized controlled trial, injectable gel intra-articular use; clinical trial, Ostenil Plus, cost-effectiveness analysis.

Zdrojem odborných studií byla internetové databáze PubMed.



Obr. 2: Schéma postupu při vyhledávání.

Na obrázku je schematicky vyobrazen postup při vyhledávání odborných studií pomocí internetových databází, který je seřazen do 4 kroků. V případě, že je v některém kroku nalezen nedostatek týkající se vhodnosti či počtu studií, vrací se celý proces o jeden nebo více kroků zpět. Vyhledávání je ukončeno ve chvíli, kdy je výčet nalezených relevantních studií vyčerpávající. Tyto studie jsou nadále využity pro posouzení relevantních dat.

Počet nalezených studií: 18

Počet použitých studií:

Podmínky pro vyhledávání studií:

- Jazyk: anglický
- Rok: 2008-2020

Výsledky vyhledávání jsou uvedeny v níže uvedené tabulce Tab. 4.

Tab. 4: Výsledky vyhledávání.

| Název databáze | Klíčová slova | Počet výsledků hledání | Počet použitých studií |
|----------------|---|------------------------|------------------------|
| PubMed | Hyaluronic acid sodium salt osteoarthritis | 8 | 2 |
| PubMed | injectable gel intra-articular use; randomized controlled trial | 3 | 3 |
| PubMed | injectable gel intra-articular use; clinical trial | 3 | 3 |
| PubMed | Ostenil Plus, cost-effectiveness analysis | 1 | 1 |

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 10/30 |
|---|--|---------------|

| | | | |
|--------|--------------------------------------|---|---|
| PubMed | WOMAC osteoarthritis index and EQ-5D | 3 | 3 |
|--------|--------------------------------------|---|---|

Váha dat získaných z odborné literatury byla posouzena na základě metodiky znázorněné v tabulkách viz Tab. 5 a Tab. 6.

Tab. 5: Metodika pro stanovení vah dat. ZP = zdravotnický prostředek. Reference: Dokument GHTF SG5/N2R8:2007.

| Kritérium | Popis | Váha | Způsob hodnocení |
|-----------------------------|--|------|------------------|
| Odpovídající ZP | Byla data získána při použití vhodného ZP? | A1 | Stejný ZP |
| | | A2 | Podobný ZP |
| | | A3 | Jiný ZP |
| Odpovídající použití ZP | Byl ZP použit pro stejný účel použití? | B1 | Stejný účel |
| | | B2 | Malý rozdíl |
| | | B3 | Velký rozdíl |
| Odpovídající cílová skupina | Byl sběr dat proveden na stejné cílové skupině? | C1 | Stejná skupina |
| | | C2 | Podobná skupina |
| | | C3 | Jiná skupina |
| Přijatelný sběr dat | Obsahují data dostatečné informace k zajištění objektivní analýzy? | D1 | Vysoká kvalita |
| | | D2 | Mírný deficit |
| | | D3 | Nedostatečné |

Tab. 6: Úroveň důkazů studií.

| Úroveň důkazů | Typ studie |
|---------------|---|
| Úroveň I | Zaslepená randomizovaná kontrolovaná studie se značnou statistickou významností nebo úzkými intervaly spolehlivosti, Kohortová studie splňující výše uvedená kritéria, Systematická rešerše či meta-analýza výše uvedených studií. |
| Úroveň II | Nezaslepená randomizovaná kontrolovaná studie s použitím spolehlivých statistických metod hodnocení výsledků, Kohortová studie splňující výše uvedená kritéria, Systematická rešerše či meta-analýza výše uvedených studií nebo studií úrovně I s nekonzistentními výsledky. |
| Úroveň III | Kontrolovaná případová studie bez randomizace a zaslepení s použitím spolehlivých statistických metod hodnocení výsledků, Retrospektivní studie , Systematická rešerše či meta-analýza výše uvedených studií. |
| Úroveň IV | Případová studie bez statisticky odůvodněné populace, Pacientské kazuistiky . |
| Úroveň V | Názory expertů . |

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 11/30 |
|---|--|---------------|

4.2. Analýza studií

V Tab. 7 jsou uvedeny studie, které byly analyzovány, včetně uvedení faktu, zda-li studie byla, či nebyla do hodnocení použita. V rámci standardní vyhledávací strategie jsou na základě identifikovaných klíčových slov často vyhledány i publikace, které ve výsledku nesouvisí s danou problematikou.

Tab. 7: Úroveň důkazů a váha dat vyhledaných studií.

| Rok | Název studie | Autor | Úroveň důkazů | Váha dat | Odkaz |
|--|---|--|--|----------------|-------|
| Hyaluronic acid sodium salt osteoarthritis | | | | | |
| 2019 | Combination of hyaluronic acid and PLGA particles as hybrid systems for viscosupplementation in osteoarthritis | Ana Henriques Mota, Rosa Direito, Marta P Carrasco, Patrícia Rijo, Lia Ascensão, Ana Silveira Viana, João Rocha, Maria Eduardo-Figueira, Maria João Rodrigues, Luísa Custódio, Nataliya Kuplennik, Alejandro Sosnik, António José Almeida, Maria Manuela Gaspar, Catarina Pinto Reis | Studie se zabývá jinou problematikou, studie není pro potřeby analýzy nákladové efektivity použitelná. | | [2] |
| 2018 | Platelet-rich plasma for the therapeutic management of temporomandibular joint disorders: a systematic review | Bousnaki M, Bakopoulou A, Koidis P. | Studie se zabývá jinou problematikou, studie není pro potřeby analýzy nákladové efektivity použitelná. | | [3] |
| 2017 | The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. | Altman R, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. | III | A2, B1, C1, D1 | [4] |
| 2019 | Effects of intra-articular hyaluronic acid associated to Chitlac (arty-duo®) in a rat knee osteoarthritis model | Salamanna F, Giavaresi G, Parrilli A, Martini L, Nicoli Aldini N, Abatangelo G, Frizziero A, Fini M. | Studie se zabývá jinou problematikou, studie není pro potřeby analýzy nákladové efektivity použitelná. | | [5] |
| 2016 | Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials | Altman RD, Devji T, Bhandari M, Fierlinger A, Niazi F, Christensen R. | II | A2, B1, C1, D1 | [6] |
| 2017 | Comment on "clinical benefit of intra- | Bar-Or D, Salottolo K. | Studie se zabývá | | [7] |

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 12/30 |
|---|--|---------------|

| | | | | | |
|--|---|---|--|----------------|------|
| | articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials" | | jinou problematikou, studie není pro potřeby analýzy nákladové efektivity použitelná. | | |
| 2016 | [Intraarticular injection of bevacizumab in treatment of osteoarthritis: a laboratory research on a rabbit model] | i W, Jiang CY, Wang ZW, Xiao DM. | Studie se zabývá jinou problematikou, studie není pro potřeby analýzy nákladové efektivity použitelná. | | [8] |
| 2017 | Collagen-based porous scaffolds containing PLGA microspheres for controlled kartogenin release in cartilage tissue engineering | Sun X, Wang J, Wang Y, Zhang Q. | Studie se zabývá jinou problematikou, studie není pro potřeby analýzy nákladové efektivity použitelná. | | [9] |
| injectable gel intra-articular use; radnomized controled study | | | | | |
| 2018 | A Single Intra-Articular Injection of Gel-200 for Treatment of Symptomatic Osteoarthritis of the Knee Is More Effective than Phosphate Buffered Saline at 6 Months: A Subgroup Analysis of a Multicenter, Randomized Controlled Trial | Junko Takamura, Takayuki Seo, Vibeke Strand | II | A2, B1, C1, D1 | [10] |
| 2016 | Evidence for safety of retreatment with a single intra-articular injection of Gel-200 for treatment of osteoarthritis of the knee from the double-blind pivotal and open-label retreatment clinical trials | Vibeke Strand , Sooyeol Lim, Junko Takamura | II | A2, B1, C1, D1 | [11] |
| 2011 | Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial) vs hylan G-F20 (Synvisc) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. | Pavelka, K. Uebelhart, D. | II | A2, B1, C1, D1 | [12] |
| injectable gel intra-articular use; clinical trial | | | | | |
| 2018 | A Single Intra-Articular Injection of Gel-200 for Treatment of Symptomatic Osteoarthritis of the | Junko Takamura, Takayuki Seo, Vibeke Strand | II | A2, B1, C1, | [10] |

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 13/30 |
|---|--|---------------|

| | | | | | |
|--|--|---|-----|-------------------------|------|
| | Knee Is More Effective than Phosphate Buffered Saline at 6 Months: A Subgroup Analysis of a Multicenter, Randomized Controlled Trial | | | D1 | |
| 2016 | Evidence for safety of retreatment with a single intra-articular injection of Gel-200 for treatment of osteoarthritis of the knee from the double-blind pivotal and open-label retreatment clinical trials | Vibeke Strand , Sooyeol Lim, Junko Takamura | II | A2, B1, C1, D1 | [11] |
| 2019 | A single intra-articular injection of 2,0% nonchemically modified sodium hyaluronate vs 0,8% hylan G-F 20 in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis_ A 6-month, multicenter, randomized, controlled non-inferiority trial. | Maheu, Emmanuel Avouac, Bernard Dreiser, Renée Liliane Bardin, Thomas | II | A2, B1, C1, D1 | [13] |
| Ostenil Plus cost effectiveness analysis | | | | | |
| 2016 | Efficacy of single-dose hyaluronic acid products with two different structures in patients with early-stage knee osteoarthritis | Dernek, B., Duymus, T.M, Koseoglu, P.K., Aydin, T., Kesiktaş, F.N., Aksoy, C., Mutlu, S. | II | A1, B1, C1, D1 | [14] |
| WOMAC osteoarthritis index and EQ-5D | | | | | |
| 2014 | Modelling the relationship between the WOMAC osteoarthritis index and EQ-5D | Wailoo, Allan Hernandez Alava, Monica Escobar Martinez, Antonio | II | A2, B1, C1, D1 | [15] |
| 2008 | Do estimates of cost-utility based on the EQ-5D differ from those based on the mapping of utility scores? Health Qual Life Outcomes. | Barton, Garry R. Sach, Tracey H. Jenkinson, Claire Avery, Anthony J. Doherty, Michael Muir, Kenneth R. | III | A2, B1, C1, D1 | [16] |
| 2010 | Use of a Disease-Specific Instrument in Economic Evaluations: Mapping WOMAC onto the EQ-5D Utility Indexv. | Xie, Feng Pullenayegum, Eleanor M. Li, Shu Chuen Hopkins, Robert Thumboo, Julian Lo, Ngai Nung | III | A2, B1, C1, D1 | [17] |

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 14/30 |
|---|--|---------------|

4.3. Analýza literatury z pohledu bezpečnosti a účinnosti zdravotnického prostředku

Osteoartróza

Osteoartróza je degenerativní onemocnění kloubu, které se vyvíjí postupně. Osteoartróza kolena, známá také jako gonartróza, se vyskytuje nejčastěji. Onemocnění neovlivňuje pouze postižený kloub, ale dochází k přetěžování svalů a kloubů, které s onemocněním zdánlivě nesouvisí. Pacienti s osteoartrózou se musí vypořádávat s celoživotními příznaky. [18]

Osteoartróza je přirozenou součástí stárnutí, a proto ji nelze zcela zastavit. Lidé s osteoartrózou mohou mít bolesti a záněty postiženého kloubu. To je způsobeno artritickými změnami v kloubu a jeho opotřebením. [18]

Doposud nebyla klinicky prokázána schopnost reparace ani regenerace kloubní chrupavky. Léčba osteoartrózy se tedy především skládá z postupů pro zmírnění symptomů, zlepšení či zachování funkce, popř. zpomalení progresu onemocnění.

V praxi může komplexní terapie gonartrózy zahrnovat léčbu nefarmakologickou (režimová opatření, kinezioterapie, fyzikální léčba atd.), farmakologickou (analgetika, antiflogistika, viskosuplementace) a případně chirurgickou, která je reprezentována zejména artroskopickými výkony či kloubními náhradami. [19]

Kyselina hyaluronová v léčbě osteoartrózy – klinická účinnost

Osteoartróza kolene (OA) je jednou z hlavních příčin zdravotního postižení v dospělé populaci. Současné možnosti léčby OA kolene zahrnují intraartikulární (IA) aplikaci kyseliny hyaluronové (HA), tedy molekuly, která se nachází uvnitř kolenního kloubu a je přirozenou součástí synoviální tekutiny, která poskytuje viskoelastické vlastnosti synoviální tekutině. Kyselina hyaluronová díky svým viskoelastickým vlastnostem slouží k tlumení nárazů v kloubu a zastává také funkci lubrikantu, který snižuje tření mezi artikulujícími plochami. Při osteoartróze dochází k depolymerizaci kyseliny hyaluronové, snižuje se její molekulová hmotnost a kvůli tomu klesá její koncentrace v synoviální tekutině, v jejímž důsledku dochází ke ztrátě jejich viskoelastických vlastností. Popsaný jev má negativní vliv na biomechaniku kloubu a vede k ještě větší náchylnosti chrupavky k degeneraci. [18]

Intraartikulární (i.a.) aplikace kyseliny hyaluronové je nazývána viskosuplementace a jejím cílem je navrácení reologických vlastností, kterými kloub za fyziologických podmínek disponuje. Kromě zlepšení mechanických vlastností však byl prokázán také pozitivní vliv na subchondrální kost a syntézu proteoglykanů/glykosaminoglykanů, ale i pozitivní chondroprotektivní, protizánětlivé a analgetické účinky. [20] Terapie kyselinou hyaluronovou probíhá formou léčebné kúry zahrnující od jedné do několika intraartikulárních injekcí, které jsou podávány obvykle v týdenních intervalech. Počet aplikací se pak liší v závislosti na konkrétním zdravotnickém prostředku či názoru ošetřujícího lékaře.

Altman et al. provedli ve své studii komplexní rešerši literatury, za účelem aktuálně dostupných primárních neklinických základních vědeckých článků zaměřených na mechanismus působení léčby IA-HA. Právě na základě mechanismu působení byly články dále hodnoceny a kategorizovány. Klíčová

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 15/30 |
|---|--|---------------|

zjištění a závěry z každého zahrnutého článku byly získány a analyzovány souhrnně se studiemi ve stejné kategorii.

Ze sekundární analýzy vyplynulo, že chondroprotektce byla nejčastějším mechanismem uváděným v zahrnutých článcích, následovala syntéza proteoglykanu a glykosaminoglykanu, protizánětlivé, mechanické, subchondrální a analgetické účinky. Vazba HA klastru diferenciací 44 (CD44) na receptor byla nejčastěji uváděnou biologickou příčinou prezentovaných mechanismů. Bylo zjištěno, že HA s vysokou molekulovou hmotností je lepší než HA produkty s nižší molekulovou hmotností. [20]

Další studií, která byla použita z pohledu stanovení bezpečnosti a účinnosti hodnoceného zdravotnického prostředku, byla studie Wanga et al. Cílem této studie bylo zhodnotit terapeutický účinek intraartikulární kyseliny hyaluronové (HA) ve srovnání s kortikosteroidy (CS) pro kolenní osteoartritidu (OA). Zdroje dat zahrnovaly PubMed, EMBASE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials a ručně vyhledávané recenze. Randomizované kontrolované studie, které uváděly účinky intraartikulárního HA a CS při léčbě kolenního OA, byly vybrány na základě konkrétních kritérií pro zařazení. Byla provedena metaanalýza pro vizuální analogovou stupnici (VAS), Lequesneův index, Knee Society Clinical Rating System (KSS), maximální flexi a nežádoucí účinky OA kolene. Byla také provedena analýza citlivosti, aby se zabránilo zkreslení. Sedm způsobilých studií zahrnovalo 583 účastníků a většina studií byla vysoce kvalitní. Po jednom měsíci byl průměrný rozdíl VAS 1,66 [95% interval spolehlivosti (CI); -0,90, 4,23], což naznačuje stejnou účinnost pro HA a CS. Po třech měsících však byl průměrný rozdíl -12,58 (95% CI; -17,76; -7,40), zatímco po šesti měsících byl rozdíl -9,01 (95% CI; -12,62, -5,40), což zvýhodňuje HA. U dalších indikátorů, včetně indexu Lequesne, KSS, maximální flexe a nežádoucích účinků, nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly mezi dvěma přístupy k léčbě OA kolene. Výsledky metaanalýzy proto zdůrazňují terapeutickou trajektorii pro intraartikulární HA u bolesti kolenního OA ve srovnání s CS po dobu šesti měsíců po intervenci. Po jednom měsíci vykazovaly oba přístupy stejnou účinnost; z dlouhodobého hlediska však bylo zjištěno, že HA má silnější účinek. Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v nežádoucích příhodách způsobených těmito dvěma zásahy. [21]

Zásadním článkem pro tuto studii je klíčová studie, která se zabývá hodnocením rovnocenného produktu Ostenil Plus s podobným produktem MONOVISC. V rámci této analýzy byla z této studie použita data pro stanovení přínosů VAS a WOMAC. V této studii byli hodnoceni pacienti s diagnostikovanou osteoartrózou kolene. V rámci této studie byla jednoznačně prokázána klinická účinnost těchto typů přípravků. Mezi výše uvedenými dvěma prostředky nebyl nalezen statisticky významný rozdíl při stanovení bolestivosti pomocí VAS a při stanovení bolestivosti, ztuhlosti a fyzické funkce pomocí stanovení indexu WOMAC. [14]

WOMAC osteoarthritis index and EQ-5D

Přepočtem indexu WOMAC na EQ-5D se zabývali hned 3 výzkumné skupiny. Barton, et al., Xie a Wailoo et al. [15–17]. Níže uvedená studie byla z těchto 3 zvolena na základě nejvyššího počtu pacientů zahrnutých do studie, a dále na základě faktu, že autoři zde pracují s jednotlivými doménami WOMAC, stejně jako autoři klíčové studie, který byla použita pro sběr klinických dat.

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 16/30 |
|---|--|---------------|

Wailoo et al se zabývali ve své studii přepočtem indexu WOMAC na QALY, resp. převodem na hodnoty vyplývající z dotazníku EQ-5D. Wailoo et al vytvořili tzv. five class mixture model:

Tab. 8: Five Class Mixture Model

| | Parameter | Class 1 | | Class 2 | | Class 3 | | Class 4 | | Class 5 | |
|--------------------------|-----------------------------|---------|-----------|---------|-----------|----------|-----------|---------|------------|---------|-----------|
| | | p-value | | p-value | | p-value | | p-value | | p-value | |
| Within class | Pain/10 | 0.0166 | 0.260 | −0.2357 | 0.000 *** | 0.1475 | 0.000 *** | 0.001 | 0.285 | 0.0116 | 0.600 |
| | Stiffness/10 | 0.0118 | 0.583 | −0.0287 | 0.760 | −0.0182 | 0.662 | −0.0029 | 0.057 * | 0.0037 | 0.914 |
| | Function/10 | −0.0356 | 0.000 *** | −0.0274 | 0.103 | −0.07 | 0.000 *** | −0.0003 | 0.087 * | −0.0403 | 0.000 *** |
| | Variance | 0.0024 | 0.000 *** | 0.0406 | 0.000 *** | 0.0047 | 0.001 *** | 0 | 0.000 *** | 0.0058 | 0.002 *** |
| Random effects terms | Intercept | 0.7636 | 0.000 *** | 0.3762 | 0.000 *** | 0.9662 | 0.000 *** | 0.555 | 0.000 *** | 0.2118 | 0.000 *** |
| | Age ¹ | 0.005 | 0.000 *** | | | | | | | | |
| | Male | 0.0083 | 0.000 *** | | | | | | | | |
| | Variance | 0.0016 | 0.000 *** | | | | | | | | |
| Class probabilities | Intercept | 8.8821 | 0.000 *** | 7.0881 | 0.000 *** | 11.4076 | 0.000 *** | 5.1497 | 0.0004 *** | | |
| | Pain/10 | −5.1772 | 0.006 *** | −7.9363 | 0.000 *** | −13.4885 | 0.000 *** | −6.4654 | 0.0006 *** | | |
| | Stiffness/10 | −1.0227 | 0.625 | −6.1566 | 0.004 *** | −0.7275 | 0.751 | −1.0918 | 0.6023 | | |
| | Function/10 | −1.3706 | 0.026 ** | −0.9434 | 0.162 | −2.0612 | 0.002 *** | 0.37 | 0.5729 | | |
| | (Pain/10) ² | 1.2266 | 0.114 | 2.3464 | 0.001 *** | 4.5149 | 0.000 *** | 1.4951 | 0.0568 * | | |
| | (Stiffness/10) ² | −1.158 | 0.604 | 3.7049 | 0.156 | −1.483 | 0.570 | −1.3521 | 0.5465 | | |
| | (Function/10) ² | 0.0797 | 0.286 | 0.1946 | 0.008 *** | 0.2545 | 0.001 *** | −0.0626 | 0.4179 | | |
| EQ-5D estimates by class | Mean | 0.678 | | 0.124 | | 0.881 | | 0.557 | | 0.106 | |
| | Median | 0.679 | | 0.129 | | 0.865 | | 0.557 | | 0.107 | |
| | Min | 0.307 | | −0.594 | | 0.335 | | 0.382 | | −0.377 | |
| | Max | 1 | | 1 | | 1 | | 0.748 | | 0.598 | |
| | Proportion of ones | 0.004 | | 0.001 | | 0.431 | | 0.000 | | 0.000 | |
| | Prob of class membership | 0.333 | | 0.109 | | 0.240 | | 0.146 | | 0.172 | |

Notes: ¹Age = (age-mean age in sample)/10. Mean sample age is 69 years.
*: P<0.1, **: P<0.05, ***: P<0.01.

Ten byl vytvořen na základě klinických údajů z celkových 7 072 observací. Model má vysokou validitu. Validita byla testována pomocí porovnávání jednotlivých utilit odhadovaných modelem s utilitami, které byly skutečně pozorovány v dané kohortě pacientů Tab. 9.

Tab. 9: Data pro prokázání validity modelu.

| | Data | Mixture model | Linear model |
|--------------------|--------|---------------|--------------|
| Mean | 0.5422 | 0.5421 | 0.5402 |
| Median | 0.620 | 0.636 | 0.552 |
| SD | 0.363 | 0.361 | 0.361 |
| Minimum | −0.594 | −0.594 | −0.946 |
| Maximum | 1 | 1 | 1.942 |
| Proportion of ones | 15.02 | 14.81 | 1.121* |

*The linear model is fully continuous. We have reported the proportion of values >0.99 and < 1.01.

Bylo zjištěno, že při aplikaci prostředků Ostenil PLUS a MONOVISC dochází k významnému snížení skóre bolesti, ztuhlosti a fyzických funkcí WOMAC a celkového skóre WOMAC v 1, 3, a 6 měsíců ve srovnání se stavem na začátku terapie a to v obou skupinách. Dále autoři dali k dispozici tabulku pro

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 17/30 |
|---|--|---------------|

přepočet indexu WOMAC na EQ-5D (dotazník pro stanovení hodnoty QALY). [15] Tento postup byl ve studii použit – viz kap. 5.2 a 6.1.

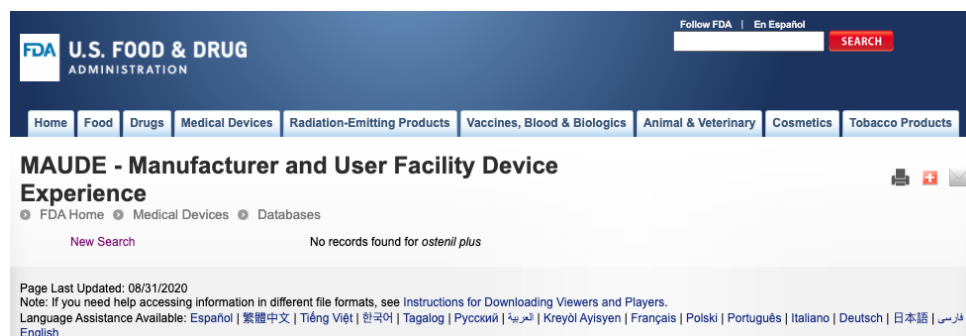
Zhodnocení bezpečnosti

Pro posouzení bezpečnosti byla použita databáze Manufacturer and User Device Facility (MAUDE)¹. Jedná se o databázi nežádoucích příhod, kterou spravuje Food and Drug Administration (FDA).

V databázi byla vyhledávána hlášení nežádoucích příhod souvisejících s použitím rovnocenného zdravotnického prostředku. Databáze obsahuje informace od uživatelů od roku 1991, informace od distributorů od roku 1993 a informace od výrobců od roku 1996.

Jako klíčová slova byla použita: *ostenil plus*. V databázi MAUDE nebyla nalezena žádná hlášení nežádoucích příhod spojených s použitím tohoto zdravotnického prostředku.

Obr. 3: Výsledky vyhledávání v databázi MAUDE.



Dále byla pro vyhledávání nežádoucích příhod použita Database of Adverse Event Notifications (DAEN)². Tato databáze obsahuje informace ze záznamů nežádoucích příhod spojených se zdravotnickými prostředky v Austrálii od roku 2012. Spravuje ji Therapeutic Goods Administration (TGA), což je regulační orgán zdravotnických prostředků a léčiv v Austrálii.

Jako klíčová slova byla použita: *ostenil plus*. V databázi DAEN nebyla nalezena žádná hlášení nežádoucích příhod spojených s použitím tohoto zdravotnického prostředku.

Obr. 4: Výsledky vyhledávání v databázi DEAN.

Search the DAEN - medical devices

You must select one or more medical devices and a date range.

1. Select medical devices [\[Further information about selecting a medical device\]](#)

■ **Devices found for 'ostenil...'**

None selected

No devices found.

¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/textSearch.cfm>

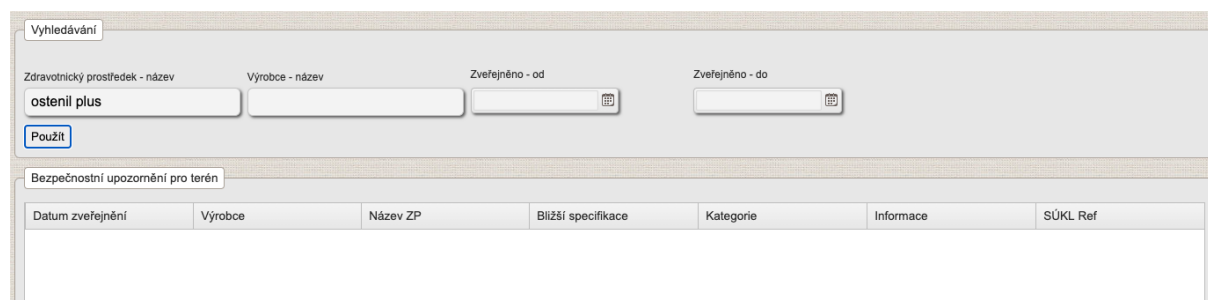
² <https://apps.tga.gov.au/prod/DEVICES/>

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 18/30 |
|---|--|---------------|

Dále byl použit Registr zdravotnických prostředků (RZPRO)³, kde byla vyhledávána nápravná opatření zaznamenaná o rovnocenném zdravotnickém prostředku.

Jako klíčová slova byla použita: *ostenil plus*. V registru RZPRO nebyl nalezen žádný záznam.

.Obr. 5: Výsledky vyhledávání v databázi RZPRO.



5. Zhodnocení nákladů a přínosů

5.1. Vyjádření nákladů

Náklady vychází z požadované úhrady, která odpovídá současné ceně pro konečného spotřebitele dle Seznamu cen a úhrad zdravotnických prostředků hrazených na poukaz. [22]

Do nákladů je započtena cena za úhradu za 6 měsíců (dle Seznamu cen a úhrad ZP hrazených na poukaz) N_{AK} – náklady na akvizici a dále cena za aplikaci (N_{AP}) zdravotnického prostředku lékařem dle Seznamu zdravotních výkonů. [23]. Uvažován byl výkon číslo 19210 – Diagnostická nebo léčebná punkce kloubní dutiny.

Výpočet celkových nákladů

$$N_C = N_{AK} + N_{AP}$$

N_C ...celkové náklady, N_{AK} – náklady na akvizici ZP, N_{AP} náklady na aplikaci ZP.

5.2. Vyjádření přínosů

Přínosy vychází z klinických dat. Pro získání hodnot přínosů daných prostředků byly použity hodnocení bolesti pomocí VAS (vizuálně analogové škály) a dále hodnocení pomocí indexu WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). VAS byl hodnocen na škále 0-10 (0 bez bolesti, 10 maximální stupeň bolesti). U indexu WOMAC jsou hodnoceny 3 oblasti – bolest, ztuhlost, fyzická funkce a dále celkové zhodnocení (nižší U WOMAC indexu jsou všechny položky hodnoceny na stupnici 0-4 (nižší skóre označuje nižší úroveň příznaků nebo tělesného postižení).

³ <https://eregpublicsecure.ksrzis.cz/Registr/RZPRO/FSN>

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 19/30 |
|---|--|---------------|

Vzhledem k tomu že analýza nákladové efektivity počítá především s QALY, bylo na základě Mapping skóre WOMAC na utilitu EQ-5D vypočteno QALY. K přepočtu WOMAC na QALY byly použity indexy ze studie, kterou zpracoval Wailoo et al. Jedná se o velmi rozsáhlou studii u pacientů s osteoartrózou. Studie je z roku 2014 a doposud nebyla na toto téma takto velká studie překonána. Jedná o tzv. 5-class mixture model. Kohorta pacientů činila 1768 osob.

Autoři zároveň dali k dispozici převodovou excelovskou tabulku, kterou je možno použít pro přepočet hodnot WOMAC na QALY. Hodnoty WOMAC jsou zde používány v absolutních číslech, tedy na základě rozsahu hodnot v jednotlivých doménách WOMAC byly naše hodnoty přepočteny na hodnoty absolutní.

Tab. 10: Minimální a maximální rozmezí hodnocení jednotlivých domén WOMAC.

| Doména | Min | Max |
|----------|-----|-----|
| Bolest | 0 | 20 |
| Ztuhlost | 0 | 8 |
| Funkce | 0 | 68 |
| Celkem | 0 | 96 |

Přepočet na absolutní hodnoty

$$x_{ABS} = x_n / 96 \cdot Max_{domény}$$

6. Vytvoření modelu nákladové efektivity

6.1. Vstupy do modelu:

Nákladová data

Tab. 11: Výpočet jednotkových nákladů na diagnostickou nebo léčebnou punkci kloubní dutiny

| Název výkonu | Číslo výkonu | Počet bodů | Hodnota bodu | Jednotkové náklady |
|---|--------------|------------|--------------|--------------------|
| Diagnostická nebo léčebná punkce kloubní dutiny | 19210 | 208 | 1,23 | 255,84 Kč |

Tab. 12: Výpočet celkové úhrady/nákladů za 6 měsíců

| Současná úhrada rovnocenného ZP | Úhrada | Počet dávek v kůře | Celková úhrada/náklady za 6 měsíců |
|---|--------|--------------------|------------------------------------|
| Ostenil PLUS/požadovaná úhrada pro zdravotnický prostředek Joyflex 2% | 510,31 | 3 | 1530,93 Kč |

Náklady na aplikaci ZP i na akvizici ZP jsou násobeny 3x, jelikož v rámci terapie zdravotnickým prostředkem Joyflex 2% je tato kúra aplikována právě 3x, stejně jako u rovnocenného zdravotnického prostředku Ostenil PLUS.

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 20/30 |
|---|--|---------------|

Tab. 13: Výpočet celkových nákladů (za 6 měsíců)

| Počet dávek v kůře | Jednotkové náklady na akvizici | Náklady na akvizici | Jednotkové náklady na aplikaci ZP | Celkové náklady na aplikaci ZP | Celkové náklady (za 6 měsíců) |
|--------------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 3 | 510,31 Kč | 1530,93 Kč | 255,84 Kč | 767,52 Kč | 2298 ,45 Kč |

Klinická data

Klinická data byla čerpána ze zdrojové studie, kterou byla studie rovnocenného zdravotnického prostředku Ostenil PLUS.

Studie se zabývá porovnáním prostředku OSTENIL PLUS s prostředkem MONOVISC (Je třeba zmínit, že i zdravotnický prostředek MONOVISC je dostupný na českém, resp. evropském trhu a je taktéž zařazen do systému úhrad. Má stejnou indikaci, avšak rozdílnou koncentraci a počet aplikací.). Cílem studie bylo zjistit účinnost dvou různých typů přípravků s kyselinou hyaluronovou na bolest a funkci pacientů s osteoartrózou kolene. Všichni pacienti zahrnuti do studie byly diagnostikováni klinickým vyšetřením a rentgenem. Přípravek OSTENIL PLUS byl injektován 28 pacientům, přípravek MONOVISC byl injektován 46 pacientům. Struktura pacientů, u kterých byla terapie indikována, je uvedena v Tab. 14 :

Tab. 14: Struktura pacientů ve studii

| | | Ostenil PLUS | | MONOVISC | |
|---|------------------|--------------|-----|------------|------|
| Věk (roky) | Průměr ± SD | 60,2 ± 9,1 | | 64,2 ± 8,1 | |
| | Medián (Min-Max) | 59 (47-80) | | 64 (50-86) | |
| Pohlaví | Ženy | 27 | 96% | 46 | 100% |
| | Muži | 1 | 4% | 0 | 0% |
| Povolání | V domácnosti | 27 | 94% | 46 | 100% |
| | Důchodce | 1 | 4% | 0 | 0% |
| Stupeň onemocnění | II | 16 | 57% | 41 | 89% |
| | III | 12 | 43% | 5 | 11% |
| Mann-Whitney U test/ χ^2 test (Fischerův test) | | | | | |

SD – směrodatná odchylka

Tab. 15: Výsledky VAS skóre a WOMAC indexu u prostředků Ostenil PLUS a MONOVISC

| | Ostenil PLUS | | MONOVISC | |
|--------------------------|--------------|------------------|-------------|------------------|
| VAS | Průměr ± SD | Medián (min-max) | Průměr ± SD | Medián (min-max) |
| Základní (před aplikací) | 8,3 ± 0,5 | 8 (8-9) | 8,1 ± 0,3 | 8 (8-9) |
| 1 měsíc po aplikaci | 3,2 ± 2,3 | 2 (2-8) | 3,6 ± 2,5 | 2 (2-8) |
| 3 měsíce po | 3,2 ± 2,3 | 2 (2-8) | 3,6 ± 2,4 | 3 (2-8) |

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 21/30 |
|---|--|---------------|

| | | | | |
|-----------------------------------|-------------|------------|-------------|------------|
| aplikaci | | | | |
| 6 měsíců po aplikaci | 4,0 ± 1,8 | 3 (2-8) | 4,5 ± 2,1 | 4 (3-9) |
| WOMAC bolest | | | | |
| Základní (před aplikací) | 20,0 ± 0,0 | 20 (20-20) | 20,0 ± 0,0 | 20 (20-20) |
| 1 měsíc po aplikaci | 11,5 ± 4,4 | 10 (6-20) | 12,0 ± 4,2 | 11 (7-20) |
| 3 měsíce po aplikaci | 11,6 ± 4,1 | 10 (5-20) | 12,1 ± 4,1 | 10 (7-21) |
| 6 měsíců po aplikaci | 13,2 ± 4,6 | 10 (10-20) | 13,0 ± 4,4 | 10 (10-20) |
| WOMAC ztuhlost | | | | |
| Základní (před aplikací) | 8,0 ± 0,0 | 8 (8-8) | 8,0 ± 0,0 | 68 (57-68) |
| 1 měsíc po aplikaci | 4,4 ± 1,9 | 10 (6-20) | 4,2 ± 2,2 | 34 (17-68) |
| 3 měsíce po aplikaci | 4,6 ± 1,7 | 10 (5-20) | 4,8 ± 1,7 | 34 (19-68) |
| 6 měsíců po aplikaci | 5,4 ± 1,8 | 10 (10-20) | 5,3 ± 1,8 | 38 (34-68) |
| WOMAC fyzická funkce | | | | |
| Základní (před aplikací) | 68,0 ± 0,0 | 68 (68-68) | 66,3 ± 3,7 | 68 (57-68) |
| 1 měsíc po aplikaci | 40,0 ± 13,9 | 34 (19-68) | 38,6 ± 15,6 | 34 (17-68) |
| 3 měsíce po aplikaci | 38,5 ± 14,3 | 34 (20-68) | 40,8 ± 14,0 | 34 (19-68) |
| 6 měsíců po aplikaci | 45,1 ± 15,4 | 37 (34-68) | 45,3 ± 14,4 | 38 (34-68) |
| WOMAC celkové | | | | |
| Základní (před aplikací) | 96,0 ± 0,0 | 96 (96-96) | 94,3 ± 3,7 | 96 (85-96) |
| 1 měsíc po aplikaci | 55,9 ± 19,9 | 48 (31-96) | 54,8 ± 21,8 | 49 (26-96) |
| 3 měsíce po aplikaci | 54,8 ± 20,0 | 48 (27-96) | 57,7 ± 19,8 | 48 (28-97) |
| 6 měsíců po aplikaci | 63,8 ± 21,7 | 51 (48-96) | 63,5 ± 20,5 | 55 (48-96) |
| Mann-Whitney U test/Wilcoxon test | | | | |

Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly ve věku, pohlaví a povolání mezi skupinami Ostenil PLUS a MONOVISC ($p > 0,05$) (Tab. 14). Stupeň osteoartrózy kolene byl významně vyšší ve skupině Ostenil PLUS ve srovnání s MONOVISC skupina ($p < 0,05$) (Tab. 14).

Mezi Ostenil PLUS a MONOVISC nebyl významný rozdíl ve skóre VAS za 1, 3 a 6 měsíců skupiny ($p > 0,05$). Ve srovnání s výchozí hodnotou skóre ($p < 0,05$ došlo k významnému snížení skóre VAS v obou skupinách po 1, 3 a 6 měsících)

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 22/30 |
|---|--|---------------|

Tab. 15). Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly ve skóre bolesti, ztuhlosti a fyzických funkcí WOMAC nebo celkového skóre WOMAC před aplikací nebo po 1, 3 a 6 měsících ($p > 0,05$) mezi skupinami Ostenil PLUS a MONOVISC.

Bylo zjištěno významné snížení skóre bolesti, ztuhlosti a fyzických funkcí WOMAC a celkového skóre WOMAC v 1, 3, a 6 měsících ve srovnání se stavem na začátku terapie, a to v obou skupinách ($p < 0,05$).

Pro přepočítání indexovaného skóre WOMAC je nutné mít absolutní hodnoty. Přepočítání je uvedeno v Tab. 16.

Tab. 16: Přepočítání indexovaného skóre WOMAC na absolutní hodnoty.

| ITT | Index | | Absolutně | |
|----------|-------|--------|-----------|--------|
| | Vstup | Výstup | Vstup | Výstup |
| Bolest | 20,0 | 13,2 | 4,167 | 2,75 |
| Ztuhlost | 8,0 | 5,4 | 0,667 | 0,45 |
| Funkce | 68,0 | 45,1 | 48,16 | 31,946 |

Přepočítání indexovaného skóre WOMAC na EQ-5D z nastavené tabulky, kterou dali autoři studie [15] volně k dispozici:

Tab. 17: Hodnoty WOMAC (INPUTS) na vstupu – tedy před terapií.

| INPUTS | | | | |
|-----------------|-------|--|-----------------|--------|
| User inputs | | | Used in model | |
| Pain (0-20) | 4,167 | | Pain (0-20)/3 | 0,4167 |
| Stiffness (0-8) | 0,667 | | Stiffness (0-8) | 0,0667 |
| Function (0-68) | 48,16 | | Function (0-68) | 4,816 |

Tab. 18: Hodnoty EQ-5D (OUTPUTS) na vstupu – tedy před terapií.

| OUTPUTS | | | | | | | |
|---------|--------------------------|--|--|-------------------------|--|--|------------------------|
| Outputs | Component Expected EQ-5D | | | Component probabilities | | | Overall expected EQ-5D |
| 1 | 0,595 | | | 0,099 | | | |
| 2 | 0,140 | | | 0,514 | | | 0,357 |
| 3 | 0,685 | | | 0,144 | | | 0,357 |
| 4 | 0,549 | | | 0,231 | | | |
| 5 | 0,018 | | | 0,012 | | | |

Tab. 19: Hodnoty WOMAC (INPUTS) na výstupu – po terapii.

| INPUTS | | | | |
|-----------------|--------|--|-----------------|--------|
| User inputs | | | Used in model | |
| Pain (0-20) | 2,75 | | Pain (0-20)/3 | 0,275 |
| Stiffness (0-8) | 0,45 | | Stiffness (0-8) | 0,045 |
| Function (0-68) | 31,946 | | Function (0-68) | 3,1946 |

Tab. 20: Hodnoty EQ-5D (OUTPUTS) na výstupu – tedy po terapii.

| OUTPUTS | | | | | | | |
|---------|--------------------------|--|--|-------------------------|--|--|------------------------|
| Outputs | Component Expected EQ-5D | | | Component probabilities | | | Overall expected EQ-5D |
| 1 | 0,651 | | | 0,250 | | | |
| 2 | 0,218 | | | 0,215 | | | 0,565 |
| 3 | 0,783 | | | 0,271 | | | 0,565 |
| 4 | 0,550 | | | 0,260 | | | |
| 5 | 0,082 | | | 0,005 | | | |

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 23/30 |
|---|--|---------------|

Tab. 21: Souhrnná tabulka přepočtu WOMAC na EQ-5D.

| ITT | Hodnoty WOMAC | | EQ-5D | | |
|----------|---------------|--------|-------|--------|-----------|
| Doména | Vstup | Výstup | Vstup | Výstup | Inkrement |
| Bolest | 20,0 | 13,2 | 0,357 | 0,565 | 0,208 |
| Ztuhlost | 8,0 | 5,4 | | | |
| Funkce | 68,0 | 45,1 | | | |

6.2. Analýza nákladové efektivity

Pro porovnání v rámci analýzy nákladové efektivity byla zvolena simulovaná kontrolní skupina. Tato kontrolní skupina má totožné vstupní charakteristiky jako kohorta ve studii rovnocenného zdravotnického prostředku Ostenil PLUS, nicméně jedná se o simulaci nijak neléčených pacientů. Počáteční i výstupní WOMAC, resp. QALY u této kontrolní skupiny jsou tak stejné.

Stanovení QALY

QALY byly stanoveny jako součin časového intervalu, po který byli pacienti sledováni (tedy 6 měsíců) a průměrné hodnoty kvality života. Aritmetický průměr byl použit na základě předpokladu lineárního nárůstu kvality života v čase mezi aplikací prostředku a výstupním vyšetřením. Ze zdrojové studie Derneka a spol. [14] jednoznačně vyplývá, že nejvyšší nárůst zlepšení kvality života byl hned v prvním měsíci po aplikaci, tedy reálně ve sledovaném období strávili pacienti v lepší kvalitě života, než je v předpokládaném modelu.

Aritmetický průměr jednotlivých hodnot byl přepočítán na půl roku života, tedy:

$$\frac{0,357 + 0,565}{2} \cdot 0,5 = 0,461 \cdot 0,5 = 0,2305$$

Shrnutí kvality života v modelovaných kohortách

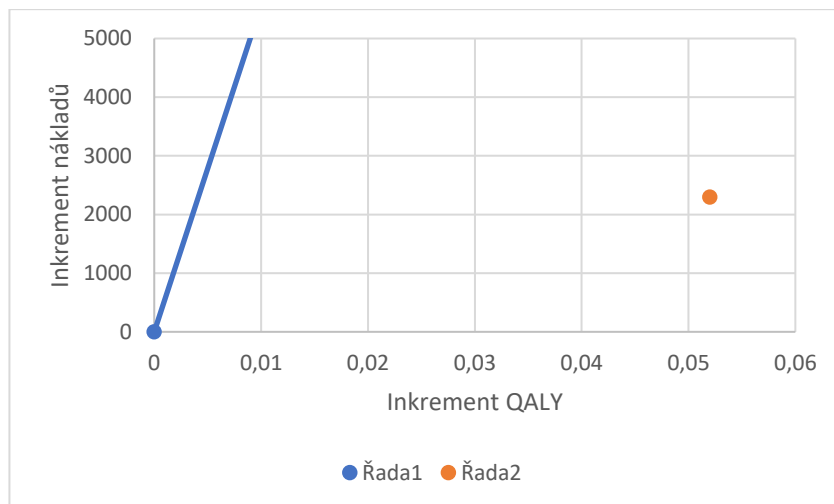
Tab. 22: Výpočet QALY.

| Kohorta | Vstup | Výstup | Inkrement | Průměr | Získané QALY |
|--------------------------|-------|--------|-----------|--------|--------------|
| Rovnocenný ZP/Joyflex 2% | 0,357 | 0,565 | 0,208 | 0,461 | 0,2305 |
| Kontrolní skupina | 0,357 | 0,365 | 0 | 0,357 | 0,1785 |
| Rozdíl QALY | | | | | 0,052 |

Analýza nákladové efektivity

Tab. 23: Výpočet ICER.

| ZP | Inkrement nákladů | Inkrement QALY | ICER (Kč/QALY) |
|--------------------------|-------------------|----------------|----------------|
| Rovnocenný ZP/Joyflex 2% | 2298,45 | 0,052 | 44 201 Kč |



Tab. 24: Stanovený ICER v porovnání s hranicí ochoty platit. (Řada 1 – Hranice ochoty platit 1 200 000 Kč/QALY, Řada 2 – ICER).

Hranice ochoty platit je stanovena na 1 200 000 Kč/QALY. Tato hranice vychází z doporučení WHO a odpovídá zhruba trojnásobku HDP na osobu v ČR.

6.3. Analýza senzitivity, validace modelu

Cílem analýzy senzitivity je testovat vliv změn jednotlivých vstupů na výsledky analýzy. V rámci tohoto hodnocení byla provedena jednocestná analýza senzitivity. Tedy postupně jsou měněny všechny významné vstupy a hodnotí se jejich vliv na ICER.

Tab. 25: Analýza senzitivity modelu nákladové efektivity.

| Testovaný vstup | Dosazovaná hodnota | Inkrement nákladů | Inkrement efektů | ICER |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|-------|
| Základní scénář | -- | 2298,45 | 0,052 | 44201 |
| Celkové náklady na terapii Joyflex 2% | + 30% | 2987,985 | 0,052 | 57461 |
| Celkové náklady na terapii Joyflex 2% | -30% | 1608,915 | 0,052 | 30941 |
| Celkové náklady na terapii Joyflex 2% | + 20% | 2758,14 | 0,052 | 53041 |
| Celkové náklady na terapii Joyflex 2% | - 20% | 1838,76 | 0,052 | 35361 |
| Zisk QALY v kohortě Joyflex 2% | + 30% | 2298,45 | 0,0676 | 34001 |
| Zisk QALY v kohortě Joyflex 2% | -30% | 2298,45 | 0,0364 | 63144 |
| Zisk QALY v kohortě Joyflex 2% | + 20% | 2298,45 | 0,0624 | 36834 |
| Zisk QALY v kohortě Joyflex 2% | - 20% | 2298,45 | 0,0416 | 55251 |

Z výsledků je patrné, že v každém ze scénářů zůstává ICER výrazně nižší, než je uplatňovaná hranice ochoty platit v hodnotě 1 200 000 Kč/QALY. Z tohoto faktu lze usuzovat, že model je robustní, neboť výsledky analýzy senzitivity jsou i při významných změnách na vstupu stále stabilní.

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 25/30 |
|---|--|---------------|

7. Analýzy dopadu do rozpočtu plátců

Analýza dopadu do rozpočtu (BIA) predikuje výši nákladů vynaložených z veřejného zdravotního pojištění na léčbu předmětné diagnózy.

Model dopadu do rozpočtu zahrnuje pouze náklady na zdravotnický prostředek, náklady na aplikaci, které jsou uvažovány v CEA jsou zanedbány.

Cílová populace: Pacienti s diagnózou: osteoartróza kolenního kloubu

Hodnocená intervence: Joyflex 2%

Srovnávaná intervence: Žádná terapie

Náklady: Náklady na akvizici zdravotnického prostředku

Horizont: 5 let

Diskontace: 3% ročně

Perspektiva: plátce – zdravotní pojišťovna

Pro potřeby stanovení počtu potenciálně prodaných kusů zdravotnického prostředku Joyflex 2% byl uvažován prodej rovnocenného zdravotnického prostředku. V rámci následné analýzy citlivosti pak byly uvažovány prodeje nižší i vyšší.

Odhad počtu prodaných kusů

Tab. 26: Prodeje rovnocenného zdravotnického prostředku za poslední 3 roky.

| Rok | 2017 | 2018 | 2019 |
|--------------|--------|--------|--------|
| Ostenil PLUS | 450 ks | 648 ks | 694 ks |
| Nárůst | -- | o 44% | o 7% |

Níže jsou uvedeny hodnoty předpokládaných prodejů prostředku. Je uvažována nižší hodnota nárůstu z výše vypočítaných, tedy o 7% ročně. Jedním z důvodů je, že se zvyšuje spoluúčast pacienta a prodej v letech tedy roste minimálně.

Tab. 27: Uvažované počty prodaných kusů.

| Rok | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Ostenil PLUS | 450 ks | 648 ks | 694 ks | N/A | | | | |
| Joyflex 2% | -- | | | 743 ks | 795 ks | 850 ks | 910 ks | 973 ks |

Analýza dopadu do rozpočtu

Analýza dopadu do rozpočtu byla vypočítána součinem počtu předpokládaných prodaných kusů a požadovanou úhradou, která je 510,31 Kč. V každém roce navíc byly náklady diskontovány 3% jak uvádí doporučená struktura ekonomických analýz v procesu kategorizace a úhrad zdravotnických prostředků na poukaz.

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 26/30 |
|---|--|---------------|

Tab. 28: Potenciální dopad do rozpočtu v letech 2020-2024.

Úhrada 510,31

| Rok | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Dopad do rozpočtu | 378 946,00 Kč | 417 636,39 Kč | 446 870,93 Kč | 478 151,90 Kč | 511 622,53 Kč |

Analýza senzitivity pro dopad do rozpočtu

Analýza senzitivity pro dopadu do rozpočtu je přirozeně zatížena vlivem nejistoty. Z tohoto důvodu jsou měněny všechny významné vstupy a je hodnocen jejich vliv na čistý dopad do rozpočtu v jednotlivých letech analýzy (viz Tab. 29).

Tab. 29: Analýza senzitivity dopadu do rozpočtu.

| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Základní scénář bez diskontace | 378 946,00 Kč | 405 472,22 Kč | 433 855,28 Kč | 464 225,14 Kč | 496 720,90 Kč |
| Náklady na akvizici ZP +20% | 454 735,20 Kč | 486 566,66 Kč | 520 626,33 Kč | 557 070,17 Kč | 596 065,09 Kč |
| Náklady na akvizici ZP +10% | 416 840,60 Kč | 446 019,44 Kč | 477 240,80 Kč | 510 647,66 Kč | 546 392,99 Kč |
| Náklady na akvizici ZP -20% | 303 156,80 Kč | 324 377,78 Kč | 347 084,22 Kč | 371 380,12 Kč | 397 376,72 Kč |
| Náklady na akvizici ZP -10% | 341 051,40 Kč | 364 925,00 Kč | 390 469,75 Kč | 417 802,63 Kč | 447 048,81 Kč |
| Počet prodaných kusů v letech +20% | 454 735,20 Kč | 405 472,22 Kč | 433 855,28 Kč | 464 225,14 Kč | 496 720,90 Kč |
| Počet prodaných kusů v letech +10% | 416 840,60 Kč | 486 566,66 Kč | 520 626,33 Kč | 557 070,17 Kč | 596 065,09 Kč |
| Počet prodaných kusů v letech -20% | 303 156,80 Kč | 446 019,44 Kč | 477 240,80 Kč | 510 647,66 Kč | 546 392,99 Kč |
| Počet prodaných kusů v letech -10% | 341 051,40 Kč | 324 377,78 Kč | 347 084,22 Kč | 371 380,12 Kč | 397 376,72 Kč |

Výsledky dopadu do rozpočtu se v jednotlivých scénářích mění relativně nízkou měrou, kdy se rozdíly pohybují v jednotkách statisíců korun. Tento model dopadu do rozpočtu lze tedy považovat za robustní.

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 27/30 |
|---|--|---------------|

8. Závěr a interpretace výsledků

V rámci této studie bylo zpracováno zdravotně-ekonomické hodnocení pomocí analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu do rozpočtu. Obě tyto analýzy byly následně podrobeny jednocestné analýze senzitivity pro prokázání robustnosti a validity modelu.

Analýza nákladové efektivity zdravotnického prostředku Joyflex 2% vycházela z dat rovnocenného zdravotnického prostředku Ostenil PLUS. Rovnocennost byla prokázána pomocí metodiky uvedené v metodickém pokynu MEDDEV 2.7/1, rev. 4. Jako komparátor byla použita simulovaná kontrolní skupina bez léčby.

Pro stanovení klinického efektu, resp. přínosu se vycházelo ze zdrojové studie, která analyzovala rovnocenný prostředek Ostenil PLUS. V rámci této analýzy byly stanoveny hodnoty WOMAC a VAS. Pro potřeby analýzy byl zvolen časový interval půl roku, a to i vzhledem k faktu, že úhrada pro tento prostředek je stanovena taktéž jednou za půl roku. Z těchto výsledků bylo následně přepočítáno QALY. Z výsledků zdrojové studie jednoznačně vychází, že klinický efekt aplikace zdravotnického prostředku se projeví již v 1. měsíci po aplikaci. Model předpokládá zlepšení až po 6 měsících. V reálné klinické praxi tedy pacienti velmi pravděpodobně nabydou vyšší kvality života podstatně dříve, než je modelováno v rámci předkládaného hodnocení.

Pro stanovení předpokládané výše úhrady se taktéž vycházelo z rovnocenného zdravotnického prostředku. ICER na QALY činil 44 201. Výsledky jsou stabilní i při změně vstupních parametrů, které byly zpracovány ve analýze senzitivity, kde se ICER/QALY pohyboval v rozmezí 30 941– 63 144.

Dále je třeba zmínit, že z výsledků studií lze usuzovat, že klinický přínos léčby je delší než sledované půlroční období. Lze se tedy domnívat, že v případě hypotetického prodloužení časového horizontu modelu by pacienti s velkou pravděpodobností dosahovali vyšší kvality života než před aplikací, a to při zachování nákladů, což by vedlo ke snížení hodnoty ICER.

Analýza dopadu do rozpočtu vychází z požadované úhrady zdravotnického prostředku Joyflex 2%, která je shodná s rovnocenným zdravotnickým prostředkem, který má stanovenou úhradu 510,31 Kč. Odhad předpokládaných prodaných kusů v nejbližších 5ti letech taktéž vychází z dat o prodejkách rovnocenného zdravotnického prostředku, přičemž se vycházelo z nejnižšího meziročního nárůstu prodeje za poslední 3 roky – a to 7%.

Na základě výše uvedených výsledků lze usuzovat, že aplikace zdravotnického prostředku Joyflex 2% pro pacienty trpící osteoartrózou kolene je bezpečná a účinná a z pohledu plátce zdravotní péče je také nákladově efektivní. Vzhledem k tomuto faktu, lze konstatovat, že zdravotnický prostředek Joyflex 2% je vhodný k zařazení do úhradového systému s minimální úhradou 510,31 Kč.

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 28/30 |
|---|--|---------------|

9. Použitá literatura

- [1] GOODMAN, Clifford S, D PH a Falls CHURCH. INTRODUCTION TO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. 2004.
- [2] MOTA, Ana Henriques, Rosa DIREITO, Marta P CARRASCO, Patrícia RIJO, Lia ASCENSÃO, Ana Silveira VIANA, João ROCHA, Maria EDUARDO-FIGUEIRA, Maria João RODRIGUES, Luísa CUSTÓDIO, Nataliya KUPLENNIK, Alejandro SOSNIK, António José ALMEIDA, Maria Manuela GASPAS a Catarina Pinto REIS. Combination of hyaluronic acid and PLGA particles as hybrid systems for viscosupplementation in osteoarthritis. *International journal of pharmaceutics* [online]. 2019, **559**, 13–22 [vid. 2020-07-28]. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2019.01.017
- [3] BOUSNAKI, M., A. BAKOPOULOU a P. KOIDIS. *Platelet-rich plasma for the therapeutic management of temporomandibular joint disorders: a systematic review* [online]. B.m.: Churchill Livingstone. 1. únor 2018. ISSN 13990020. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijom.2017.09.014
- [4] SALTZMAN, Bryan M, Timothy LEROUX, Maximilian A MEYER, Bryce A BASQUES, Jaskarndip CHAHAL, Bernard R BACH, Adam B YANKE a Brian J COLE. The Therapeutic Effect of Intra-articular Normal Saline Injections for Knee Osteoarthritis. *The American journal of sports medicine* [online]. 2016, **45**(11), 363546516680607 [vid. 2020-07-28]. ISSN 1552-3365. Dostupné z: doi:10.1177/0363546516680607
- [5] SALAMANNA, Francesca, Gianluca GIAVARESI, Annapaola PARRILLI, Lucia MARTINI, Nicolò NICOLI ALDINI, Giovanni ABATANGELO, Antonio FRIZZIERO a Milena FINI. Effects of intra-articular hyaluronic acid associated to Chitlac (arty-duo®) in a rat knee osteoarthritis model. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* [online]. 2019, **37**(4), 867–876 [vid. 2020-07-28]. ISSN 1554-527X. Dostupné z: doi:10.1002/jor.24259
- [6] ALTMAN, Roy D., Tahira DEVJI, Mohit BHANDARI, Anke FIERLINGER, Faizan NIAZI a Robin CHRISTENSEN. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [online]. 2016, **46**(2), 151–159. ISSN 1532866X. Dostupné z: doi:10.1016/j.semarthrit.2016.04.003
- [7] BAR-OR, David a Kristin SALOTTOLO. Comment on „clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials". *Seminars in arthritis and rheumatism* [online]. 2017, **46**(4), e20 [vid. 2020-07-28]. ISSN 1532-866X. Dostupné z: doi:10.1016/j.semarthrit.2016.08.010
- [8] LI, W, C Y JIANG, Z W WANG a D M XIAO. [Intraarticular injection of bevacizumab in treatment of osteoarthritis: a laboratory research on a rabbit model]. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences* [online]. 2016, **48**(2), 203–9 [vid. 2020-07-28]. ISSN 1671-167X. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080267>
- [9] SUN, Xiaomin, Jianhua WANG, Yingying WANG a Qiqing ZHANG. Collagen-based porous scaffolds containing PLGA microspheres for controlled kartogenin release in cartilage tissue engineering. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology* [online]. 2018, **46**(8), 1957–1966 [vid. 2020-07-28]. ISSN 2169-141X. Dostupné z: doi:10.1080/21691401.2017.1397000
- [10] TAKAMURA, Junko, Takayuki SEO a Vibeke STRAND. A Single Intra-Articular Injection of Gel-200 for Treatment of Symptomatic Osteoarthritis of the Knee Is More Effective than Phosphate Buffered Saline at 6 Months: A Subgroup Analysis of a Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Cartilage* [online]. 2019, **10**(4), 417–422 [vid. 2020-09-16]. ISSN 19476043. Dostupné z: doi:10.1177/1947603518768015

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 29/30 |
|---|--|---------------|

- [11] STRAND, Vibeke, Sooyeol LIM a Junko TAKAMURA. Evidence for safety of retreatment with a single intra-articular injection of Gel-200 for treatment of osteoarthritis of the knee from the double-blind pivotal and open-label retreatment clinical trials. *BMC Musculoskeletal Disorders* [online]. 2016, **17**(1) [vid. 2020-09-16]. ISSN 14712474. Dostupné z: doi:10.1186/s12891-016-1101-0
- [12] PAVELKA, K. a D. UEBELHART. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial®) vs hylan G-F20 (Synvisc®) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis and Cartilage* [online]. 2011, **19**(11), 1294–1300 [vid. 2020-09-16]. ISSN 10634584. Dostupné z: doi:10.1016/j.joca.2011.07.016
- [13] MAHEU, Emmanuel, Bernard AVOUAC, Renée Liliane DREISER a Thomas BARDIN. A single intra-articular injection of 2.0% non-chemically modified sodium hyaluronate vs 0.8% hylan G-F 20 in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A 6-month, multicenter, randomized, controlled non-inferiority trial. *PLOS ONE* [online]. 2019, **14**(12), e0226007 [vid. 2020-09-16]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0226007
- [14] DERNEK, Bahar, Tahir Mutlu DUYMUS, Pinar Kursuz KOSEGLU, Tugba AYDIN, Fatma Nur KESIKTAS, Cihan AKSOY a Serhat MUTLU. Efficacy of single-dose hyaluronic acid products with two different structures in patients with early-stage knee osteoarthritis. *Journal of Physical Therapy Science* [online]. 2016, **28**(11), 3036–3040 [vid. 2020-09-16]. ISSN 09155287. Dostupné z: doi:10.1589/jpts.28.3036
- [15] WAILOO, Allan, Monica HERNANDEZ ALAVA a Antonio ESCOBAR MARTINEZ. Modelling the relationship between the WOMAC osteoarthritis index and EQ-5D. *Health and Quality of Life Outcomes* [online]. 2014, **12**(1) [vid. 2020-09-16]. ISSN 14777525. Dostupné z: doi:10.1186/1477-7525-12-37
- [16] BARTON, Garry R., Tracey H. SACH, Claire JENKINSON, Anthony J. AVERY, Michael DOHERTY a Kenneth R. MUIR. Do estimates of cost-utility based on the EQ-5D differ from those based on the mapping of utility scores? *Health and Quality of Life Outcomes* [online]. 2008, **6**, 51 [vid. 2020-09-16]. ISSN 14777525. Dostupné z: doi:10.1186/1477-7525-6-51
- [17] XIE, Feng, Eleanor M. PULLENAYEGUM, Shu Chuen LI, Robert HOPKINS, Julian THUMBOO a Ngai Nung LO. Use of a disease-specific instrument in economic evaluations: Mapping WOMAC onto the EQ-5D utility index. *Value in Health* [online]. 2010, **13**(8), 873–878 [vid. 2020-09-16]. ISSN 15244733. Dostupné z: doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00770.x
- [18] DUNGL PAVEL. *Ortopedie, 2. přepracované vydání*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2014. ISBN 978-80-247-4357-8.
- [19] PAVELKA, K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů. *Revmatologický ústav Praha* [online]. Dostupné z: https://www.revmatologicka-spolecnost.cz/resources/dokumenty/Doporuceni_pro_lecbu_osteoartrózy.pdf
- [20] ALTMAN, R. D., A. MANJOO, A. FIERLINGER, F. NIAZI a M. NICHOLLS. *The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: A systematic review* [online]. B.m.: BioMed Central Ltd. 26. říjen 2015 [vid. 2020-09-16]. ISSN 14712474. Dostupné z: doi:10.1186/s12891-015-0775-z
- [21] WANG, Fang a Xijing HE. Intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* [online]. 2015, **9**(2), 493–500 [vid. 2020-09-16]. ISSN 17921015. Dostupné z: doi:10.3892/etm.2014.2131
- [22] SÚKL. *Seznam cen a úhrad ZP hrazených na poukaz*. [online]. 2019. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-cen-a-uhrad-zp-hrazenych-na-poukaz-k-1-4-2019>
- [23] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Databáze zdravotních výkonů* [online]. Dostupné

| | | |
|---|--|---------------|
| Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 27/1662 140 00 Praha 4 | ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY JOYFLEX 2% | Strana: 30/30 |
|---|--|---------------|

z: <https://szv.mzcr.cz/>