

Zpráva z klinického
hodnocení

DUROLANE®

Vytvořeno pro:
Bioventus LLC
4721 Emperor Boulevard
Suite 100
Durham, NC 27703
USA

Vytvořil:

Jon E. Block, PhD.
2210 Jackson Street
Suite 401
San Francisco, CA
94115 USA
415-775-7947
415-928-0765 facsimile
jb@drjonblock.com

1 SHRNUTÍ

1.1 Přehled

Primárním cílem závěrečné zprávy z klinického hodnocení je vyhodnotit, interpretovat a shrnout recenzovanou literaturu týkající se produktu DUROLANE® a DUROLANE® SJ DUROLANE® and DUROLANE® SJ ((dále jen DUROLANE nebo produktová rodina DUROLANE, pokud je to vhodné) publikovanou v anglicky psaných lékařských časopisech od 1. ledna 2012 do 31. března 2017. Závěrečná zpráva z klinického hodnocení byla vyhotovena v souladu s pokyny 4. revize MEDDEV 2.7./1.

DUROLANE je dobře zavedený zdravotnický prostředek komerčně dodávaný od roku 2001. Patří do skupiny produktů z kyseliny hyaluronové (KH), které dodávají viskosuplementaci kloubům zasaženým artritidou, a zmírňují tak bolest a zlepšují jejich funkci. KH představuje přirozenou složku synoviální tekutiny a v kloubech působí jako lubrikant chrupavek a vazů a zároveň tlumí nárazy. Injekce KH aplikované do kloubu k obnovení viskozity a elasticity mohou zmírnit bolest a zlepšit mobilitu kloubu.

KH je stejná u všech živých organismů. Jedná se o přírodní polysacharid, který se vyskytuje ve tkáních, ve vysokých koncentracích především v synoviální tekutině a kůži.

DUROLANE se skládá z biosynteticky získané KH, která byla purifikována a stabilizována. DUROLANE se v těle rozkládá stejnou metabolickou cestou jako endogenní kyselina hyaluronová.

1.2 Shrnutí klinických zjištění

Aby byl splněn předem daný rozsah zprávy z klinického hodnocení, byla systematicky přezkoumána literatura, K zahrnutí do zprávy z klinického hodnocení bylo dle předem určených vyhledávacích kritérií vhodných sto sedmáct (117) článků o viskosuplementaci KH.

Klinické hodnocení všech článků prokázalo, že DUROLANE je dobře zavedený produkt a kompilace studií zahrnutých ve zprávě z klinického hodnocení podporují současné indikace k použití.

Především nedávno publikované kohortové studie využívající rozsáhlé databáze validovaly bezpečnost a účinnost viskosuplementace KH do kloubů zasažených artritidou v klinické praxi, a to včetně významného prodloužení doby, kdy bude nutné provést totální endoprotézu. Jedná se o důležitý důkaz podporující další použití viskosuplementace KH v určených indikacích. Profil bezpečnosti KH je dobrý, bylo hlášeno jen málo nežádoucích příhod, komplikací nebo jiných problémů týkajících se bezpečnosti.

2 ROZSAH KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Rozsah zprávy z klinického hodnocení je uveden v příloze 1: sekundární informace byly hodnotiteli poskytnuty před zahájením a provedením tohoto klinického hodnocení. Původní rozsah dokumentu pokrýval období mezi rokem 2014, kdy byl dodatek k technické složce výrobku revidován BSI, a kalendářním rokem 2017, kdy měla být prodloužena platnost certifikátu. Tento rozsah se poté rozšířil na celé období od roku 2012 až 2017.

Body 2.1 až 2.6 níže shrnují primární části rozsahu projektu.

2.1 Název zdravotnického prostředku

DUROLANE

2.2 Výrobce

Bioventus LLC
4721 Emperor Boulevard
Suite 100
Durham, NC 27703
USA

2.3 Popis zdravotnického prostředku

DUROLANE obsahuje 20 mg/ml stabilizované kyseliny hyaluronové neživočišného původu v pufrovaném fyziologickém roztoku chloridu sodného s pH 7. DUROLANE je sterilní, průhledný viskoelastický gel dodávaný v 3 ml nebo 1 ml (DUROLANE SJ) skleněné injekční stříkačce. Výrobek je k jednorázovému použití.

Varianta DUROLANE 3 ml je určena k použití jako intraartikulární injekce k symptomatické léčbě mírné až střední osteoartritidy koleně nebo kyčle. Dále je DUROLANE určen k použití ve formě intraartikulární injekce při symptomatické léčbě mírné až střední osteoartritidy daných synoviálních kloubů a k tlumení bolesti po artroskopických zákrocích.

1 ml varianta výrobků DUROLANE SJ (pro malé klouby) je určena pro stejné indikace, ale v menších synoviálních kloubech.

Oba produkty musí aplikovat kvalifikovaný lékař nebo osoba, kterou k tomu opravňuje místní legislativa.

2.4 Tvrzení, indikace, bezpečnostní opatření/kontraindikace týkající se prostředku

DUROLANE 3ml je indikován pro symptomatickou léčbu spojenou s mírnou až střední bolestí způsobenou osteoartritidou v koleni, kyčli, rameni, kotníku, lokti, zápěstí, prstech a prstech na nohou. DUROLANE je dále indikován při bolesti po artroskopii kloubu při přítomnosti osteoartritidy do tří měsíců po zákroku.

DUROLANE SJ (1 ml) má stejné indikace, ale používá se jen u menších synoviálních kloubů kromě synoviálních kloubů kolene, kyčle a ramene.

2.4.1 Kontraindikace

Žádné kontraindikace použití produktu DUROLANE nejsou známy.

2.4.2 Varování

- DUROLANE by se neměl podávat, pokud je v synoviálním kloubu infekce nebo je silně zanícený.
- DUROLANE by se neměl podávat, pokud je kůže v blízkosti vpichu zasažena infekcí nebo jiným onemocněním.
- DUROLANE by se neměl podávat intravaskulárně nebo extraartikulárně nebo do synoviální tkáně nebo pouzdra.

- DUROLANE opakovaně nesterilizujte, může dojít k poškození produktu.

2.4.3 Opatření

- U pacientů s žilní nebo lymfatickou stázou by se měl DUROLANE užívat s opatrností.
- DUROLANE nebyl testován u těhotných nebo kojících žen nebo u dětí.
- Na každý kloub je nutné použít samostatnou injekční stříkačku s DUROLANEM.
- Jako u každého invazivního zákroku v kloubu hrozí nízké riziko infekce.
- DUROLANE by neměl být podáván pacientů, u kterých je známo, že jsou citliví na produkty obsahující kyselinu hyaluronovou.
- Neměla by být používána lokální anestetika, je-li známo, že pacient je na ně alergický nebo citlivý.
- Injekce by neměla být aplikována pod fluoroskopickou kontrolou a za použití kontrastní látky, je-li známo, že pacient je na ně alergický nebo citlivý.
- V klinických studiích nebyly opakované injekce do kolene zkoumány v intervalu kratším než 6 měsíců mezi první a druhou injekcí.
- Zvýšení tlaku v injekci může znamenat nesprávné umístění jehly vně kloubní chrupavky nebo přeplnění kloubu.
- Účinnost produktu DUROLANE po artroskopických zákrocích provedených pouze za účelem diagnostiky nebo vyšetření nebo pokud není přítomna osteoartritida kloubu, nebyla prokázána.
- U pacientů s již existující chondrocalcinózou by měl být DUROLANE požíván s opatrností, protože injekce může způsobit náhlé zhoršení stavu.

2.5 Návod k použití

DUROLANE je jednodávkový přípravek a v průběhu léčby by měl být použit pouze jednou. U kolene, kyčle nebo ramene je doporučená dávka 3 ml. U středně velkých kloubů (např. loket, kotník) je doporučená dávka 1-2 ml, u synoviálních kloubů (např. palec) 1 ml.

DUROLANE je dodáván ve skleněné injekci o objemu 3 ml (1 ml u DUROLANE SJ) se spojkou Luer zabalené v blistru. Obsah injekce je sterilní. Vnější část injekce je nesterilní.

DUROLANE je určen k jednorázovému použití a neměl by být opakovaně sterilizován. Prostředek by měl být použit ihned poté, co je injekce vyjmuta z balení. Prostředek nepoužívejte, pokud jsou injekce nebo blistr poškozené.

Injekce a další nepoužitý materiál musí být zlikvidován okamžitě po ukončení procedury a vzhledem k riziku kontaminace nepoužitého materiálu a souvisejících rizik včetně infekce nesmí být znovu používán. Likvidace by měla být provedena v souladu s běžnou lékařskou praxí a příslušnými národními, místními nebo institucionálními pokyny.

DUROLANE by měl být skladován ve svém originálním balení při teplotě do 30°C. Datum použitelnosti je uvedeno na obalu. Výrobek by neměl být po uplynutí tohoto data používán. Chraňte před mrazem.

2.5.1 Obecné informace k podání

- DUROLANE by měl aplikovat pouze kvalifikovaný lékař (nebo osoba, kterou k tomu opravňuje místní legislativa) obeznámený s technikou intraartikulární injekce do synoviálního kloubu, který má být léčen, a to v zařízení, které je vhodně vybavené k aplikaci intraartikulárních injekcí.
- DUROLANE by měl být podáván za dodržení přísných aseptických podmínek.
- DUROLANE by měl být aplikován výhradně do kloubní dutiny.
- Intraartikulární injekce podávaná do určitých synoviálních kloubů vyžaduje kontrolovanou aplikaci za použití zobrazovací metody, aby se zajistilo správné umístění a zabránilo se poškození okolních důležitých struktur.
- Cesta administrace intraartikulární injekce by měla být zvolena pomocí nebo bez pomoci zobrazovací metody, aby nedošlo k poškození důležitých okolních struktur.
- Místo vpichu by se před podáním injekce mělo očistit tampónem namočeným v alkoholu nebo jiném aseptickém roztoku.
- Před podáním DUROLANU odstraňte kloubní výpotek, je-li to třeba. Pro odstranění výpotku a administraci DUROLANU byste měli použít stejnou jehlu.
- Doporučuje se použít jehlu adekvátní délky o velikosti 18 až 22 G.
- Použití menší jehly zvyšuje tlak, který je nutný k podání přípravku.

2.5.2 Další informace o léčbě synoviálních kloubů vyžadující použití zobrazovací metody

- Aby se zajistilo nalezení správného umístění jehly v kloubní dutině, intraartikulární injekce do kyčelního kloubu by měla být podána pod fluoroskopickou kontrolou (nejlépe s použitím kontrastní látky) nebo ultrazvukovou kontrolou.
- Zobrazování jiných synoviálních kloubů je na zvážení ošetřujícího lékaře.
- Diskomfort způsobený injekcí je možné minimalizovat lokálním ledováním nebo subkutánně podanými anestetiky.
- S použitím zobrazovací metody by měla být injekce podána pouze lékaři, kteří mají s tímto způsobem administrace zkušenosti.

2.5.3 Další informace o léčbě po artroskopii

- Po artroskopických zákrocích by intraartikulární injekce měla být podána mimo sterilní pole, protože vnější část injekce je nesterilní.
- Artroskopické zákroky se obvykle provádí na kloubech kolene, kyčle, ramene, lokte, kotníku

a zápěstí.

2.5.4 Pokyny pro pacienta

- Jako u kteréhokoliv jiného invazivního zákroku se během prvních dvou dní od podání injekce doporučuje vyhnout se namáhavým aktivitám (např. tenis, běh nebo dlouhé procházky).
- Během prvního týdne po podání injekce lze očekávat některé dočasné reakce související s injekcí DUROLANU, například bolest a/nebo otok/ztuhlost mírné až střední intenzity. Pokud symptomy přetrvávají déle než jeden týden, měli byste kontaktovat lékaře.

2.6 Historie schvalování

Produktová řada DUROLANE jsou zdravotnické prostředky s označením CE, které splňují požadavky směrnice MDD 93/42 / EHS. DUROLANE 3 ml byl původně označen značkou CE 8. května 2001. Produkt byl následně 1. května 2007 převeden na Smith & Nephew (od Q-Med, původního vývojáře / výrobce produktu).

Rozšířené indikace do současného seznamu indikovaných synoviálních kloubů a pro post-artroskopické použití byly poskytnuty 22. září 2010. DUROLANE SJ byl přidán do produktového portfolia 11. února 2011. Značka CE byla převedena na svého současného vlastníka, Bioventus LLC, dne 7. listopadu 2012.

Nejnovější příloha dokumentace návrhu (a poslední aktualizace klinických informací podporujících produkt) byla spojena s Dodatkem č. 4 (týkajícím se změny dodavatele surové kyseliny hyaluronové); dodatek byl schválen 29. července 2016.

3 KLINICKÉ PODKLADY, SOUČASNÉ ZNALOSTI, NEJNOVĚJŠÍ STAV TECHNIKY

3.1 Popis zdravotního stavu

Osteoartritida je nejčastější příčina postižení u dospělých a je pro něj typická postupující bolest kloubů a jejich dysfunkce v důsledku poškození subchondrální kosti, ztráty artikulární chrupavky, zánětu/synovitidy a vzniku osteofytu. KH je součástí synoviální tekutiny, která působí jako lubrikant kloubů při namáhání a pohlcuje nárazy při kompresivním tlaku. Pacienti s OA vykazují úbytek v koncentraci a molární hmotnosti endogenní KH. Intraartikulární injekce exogenní KH tento deficit nahrazují a stimulují tvorbu endogenní KH, která může zmírňovat symptomy OA kolene prostřednictvím inhibice enzymů degradujících chrupavku a zánětlivých procesů, stimulací metabolismu chondrocytů a syntézou komponentů matrix artikulární chrupavky.¹

3.2 Popis terapeutických možností

Kromě injekcí KH vytvořila Mezinárodní společnosti pro výzkum osteoartrity (OARSI) odborné pokyny pro nechirurgickou léčbu OA kolene.² Mezi vhodné prostředky nechirurgické léčby a léčebné možnosti všech pacientů s OA kolene patří biochemické zákroky, intraartikulární aplikace kortikosteroidů, cvičení (na pevném povrchu a ve vodě), disciplína a osvěta, posilování a hlídání váhy. Vhodné způsoby léčby specifických klinických subfenotypů zahrnují acetaminofen (paracetamol), balneoterapii, kapsaicin, používání holí (vycházkových), duloxetin, nesteroidní protizánětlivé léky v perorálním podání (COX-2 selektivní a neselektivní) a lokální aplikaci nesteroidních protizánětlivých léků. Za způsoby léčby, u kterých není jisté, zda jsou u specifických subfenotypů vhodné, se považuje akupunktura, isoflavony, které obsahuje avokádo a sója, chondroitin, berle, diacerein, glukosamin, opioidy (v perorálním a transdermálním podání), šípek, transkutánní elektrická nervová stimulace a ultrazvuk. Za vhodné způsoby léčby se nepovažují risedronát a elektroterapie (neuromuskulární elektrická stimulace).

3.3 Bezpečnost a nežádoucí příhody

Většina nežádoucích reakcí hlášených v klinických studiích DUROLANU byla popsána jako přechodná bolest, otok a/nebo ztuhlost kloubu. Nežádoucí reakce byly mírné nebo střední intenzity a pouze občas vyžadovaly podání léků proti bolesti nebo nesteroidních protizánětlivých léků.

Použití jiných přípravků s KH k podpoře rozšíření indikací produktu na další klouby a po artroskopii neukázalo žádné další typické nežádoucí příhody.

Žádná z dalších nežádoucích reakcí, které byly oznámeny, nebyla vyhodnocena jako akutní zánětlivá artritida nebo alergická reakce a nevyžadovala lékařské ošetření v podobě chirurgického zákroku, podání systémových nebo intraartikulárních steroidů nebo antibiotik.

Bezpečnost a účinnost DUROLANU podávaného souběžně s jinými intraartikulárními injekcemi nebyly hodnoceny.

3.3.1 Nežádoucí účinky

Dva systematické přehledy zahrnovaly v tomto CER specificky zaměřené riziko nežádoucích účinků spojených s injekcemi HA.^{3, 4} Pomocí meta-analytických technik pro posouzení bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků schválených v USA, Strand et al³ hodnotili 29 studií zahrnujících 2 673 pacientů léčených HA. Nebyly zjištěny žádné

statisticky signifikantní rozdíly mezi viskousementací HA a kontrolními injekcemi s fyziologickým roztokem pro jakýkoli výsledek bezpečnosti, s absolutními rozdíly v riziku 0,7% (95% CI: -0,2 až 1,5%) u závažných nežádoucích příhod, 0% (95% CI: -0,4, 0,4%) u závažných nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, 0% (95% CI: -1,6 až 1,6%) pro pacienty, a 0,2% (95% CI: -0,4 až 0,8%) pro nežádoucí účinky související s pacientem.

Podobně Bannuru et al⁴ hodnotili 74 studií zahrnujících 13 032 pacientů léčených HA a zjistili, že celkový výskyt lokálních reakcí hlášených u všech přípravků byl 8,5%. Často hlášenými nežádoucími účinky byly přechodné lokální reakce, jako je bolest, otok a artralgie, které rychle ustupovaly. Žádný z produktů HA nebyl statisticky významně odlišný od injekcí fyziologického roztoku nebo od sebe navzájem s ohledem na výskyt nežádoucích příhod. U 9 214 pacientů (0,03%) byly hlášeny tři závažné nežádoucí účinky související s léčbou.

3.3.2 Komplikace

Komplikace související s podáváním HA jsou vzácné. Současný CER identifikoval pouze jednu kazuistiku pozdní hemoragické pseudo-septické artritidy, se kterou se setkávala v průběhu TKA v důsledku viskousementace HA s použitím multi-injekčního přípravku Orthovisc. 2) synovitida s depozicí hemosiderinu a (3) zčernalá chrupavka s depozicí železa na permanentní histopatologii.

3.3.3 Typy uživatelů

DUROLANE by měl aplikovat pouze kvalifikovaný lékař (nebo osoba, kterou k tomu opravňuje místní legislativa) obeznámený s technikou intraartikulární injekce do synoviálního kloubu, který má být léčen, a to v zařízení, které je vhodně vybavené k aplikaci intraartikulárních injekcí.

4 HODNOCENÝ PROSTŘEDEK

4.1 Typ hodnocení

Závěrečná zpráva z klinického hodnocení se zakládá na posouzení článků publikovaných v anglicky psaných lékařských časopisech mezi 1. lednem 2012 a 31. březnem 2017. Jedná se o aktualizovanou zprávu z klinického hodnocení dobře zavedeného zdravotnického prostředku.

4.2 Základní požadavky, jejichž splnění dokládá zpráva z klinického hodnocení

Tato zpráva z klinického hodnocení dokládá, že DUROLANE splňuje následující základní požadavky Směrnice: Příloha 1 Směrnice, Část 1, 3, 4 a 6.

4.3 Klinické údaje získané výrobcem a v jeho držení

Bioventus uvedl odkaz na tři studie klinického sledování po uvedení na trh. První dokončená studie byla studie klinické a biomechanické účinnosti přípravku DUROLANE SJ v léčbě risartrózy: Prospektivní, otevřená, nekomparativní studie (DURE04) probíhající od 21. května

2013 (první pacient, první návštěva) do 18. července 2014 (poslední pacient, poslední návštěva); viz Příloha 3.

Jednalo se o prospektivní, otevřenou, nekomparativní studii provedenou ve Španělsku na 36 subjektech s risartrózou, která porovnávala projevy a příznaky před jednorázovou injekcí DUROLANU SJ do postižené ruky a po její aplikaci. Subjekty byly hodnoceny před léčbou a 1, 3 a 6 měsíců po léčbě. Každému subjektu byla podána jedna injekce DUROLANU SJ do trapeziometakarpálního kloubu. Výstupy zahrnoval vizuální analogovou škálu bolesti (VAS), dotazník QuickDASH, test postavení palce dle Kapandjiho, radiální abdukci, flexi metakarpofalangeálního kloubu, sílu úchopu a stisku. Výsledky publikoval Velasco a kol.⁶ Ve zkratce lze říci, že bolest v ruce, do které byla aplikována injekce, z klinického i statistického hlediska významně polevila. Celkem došlo během 6 měsíců trvání studie k poklesu skóre na vizuální analogové škále bolesti o dva body, což se rovná změně o 27,8% oproti výchozím hodnotám ($p < 0,0001$). Počet pacientů odpovídajících na vizuální analogovou škálu bolesti se během studie zvýšil, stupeň redukce bolesti se lišil. Pouze 2 subjekty nereagovaly změnou stupně bolesti.

Hodnocení funkčnosti na základě dotazníku QuickDASH a testu postavení palce dle Kapandjiho prokázalo statisticky významné zlepšení, ke kterému došlo během 26 týdnů. Během 26 týdnů se také statisticky významně zlepšila biomechanická funkčnost měřená podle radiální abdukce, flexe metakarpofalangeálního kloubu a síly stisku. Síla úchopu zápěstí bylo jediné funkční měření, u kterého nebyla zaznamenána statistická významnost.

Celkem bylo hlášeno pět nežádoucích příhod u čtyř pacientů (11,4%). Všech pět nežádoucích příhod se vyskytlo 1. den. Žádná z nich nebyla klasifikována jako závažná nebo vyhodnocena jako alergická reakce. Dvě z nežádoucích příhod se vyskytly u jednoho pacienta: bolest a otok. Obě tyto nežádoucí příhody byly střední intenzity a obě souvisely s léčbou ve studii. Třem ze čtyř pacientů, u kterých se vyskytla nežádoucí příhoda, byla podána analgetika nebo nesteroidní protizánětlivé léky, a všechny kromě jedné byly vyřešeny do jednoho týdne. Výjimka se týkala bolesti u jednoho pacienta, která přetrvala 95 dní.

Ve druhém případě se jednalo o prospektivní otevřenou studii v jediném centru trvající 26 týdnů, která hodnotila jednorázovou intraartikulární injekci DUROLANU SJ 1ml v léčbě

osteoartritické bolesti v kotníku (13DUR502) probíhající od 24. září 2014 (první pacient, první návštěva) do 25. srpna 2016 (poslední pacient, poslední návštěva); viz Příloha 4.

Studie byla prospektivní, otevřená s jednou kohortou a hodnotila výsledky léčby bolesti a postižení a bezpečnost po podání intraartikulární injekce DUROLANU SJ 1 ml u subjektů se symptomatickou OA kotníku po 26 týdnech. Studie zahrnovala screeningovou fázi, návštěvu zjišťující výchozí stav (týden 0), při které byla podána intraartikulární injekce do kotníku (screeningová fáze a fáze zjišťující výchozí stav mohly proběhnout najednou) a následné návštěvy v týdnu 6, 12 a 26 po vyhodnocení výchozího stavu. Do studie bylo registrováno celkem 37 subjektů v jediném centru v Kanadě. Výstupy zahrnovaly škálu bolesti a postižení při osteoartritidě kotníku (AOS).

U vizuální analogové škály bolesti a škály bolesti a postižení při osteoartritidě kotníku byla hodnota změny získaná metodou nejmenších čtverců oproti výchozímu stavu během celého 26týdenního trvání studie -20,5 mm s 95% intervalem spolehlivosti o +25,5 - 15,6 mm (negativní skóre znamená snížení bolesti, tedy zlepšení symptomů). To představuje procentuálně vyjádřenou průměrnou změnu -40% (95% interval spolehlivosti: -4,9 -30,2). Rozsah změny překročil práh minimální klinické významnosti stanovený pro úspěch studie o 25%. Stejně jako u škály bolesti a při osteoartritidě kotníku, bylo i na škále postižení při

osteoartritidě kotníku během 26týdenní studie při každé návštěvě pozorováno zlepšení. Průměrná změna oproti výchozímu stavu byla během 26 týdnů -19,2 mm (95% interval spolehlivosti: -24,8 -13,6), což odpovídá procentuálnímu vyjádření změny oproti výchozímu stavu -34%.

Celkem se u pěti subjektů vyskytlo 7 nežádoucích příhod, které zkoušející spojil s lékem použitým ve studii. Příhody se primárně týkaly místa aplikace injekce (3x bolest v místě vpichu, 3x bolest kloubu, 1x plantární fasciitida).

Závěrem lze říci, že u subjektů došlo po léčbě DUROLANEM SJ k význačnému zlepšení bolesti v kotníku. Navíc bylo zlepšení pozorováno ve všech časových bodech studie.

Poslední studie byla prospektivní otevřená klinická studie trvající 26 týdnů hodnotící jednorázovou intraartikulární injekci DUROLANU 3 ml v léčbě oosteoartritické bolesti ramene (13 DUR503), která registrovala 41 subjektů ve dvou zařízeních v Kanadě: sledování bylo dokončeno v květnu 2017. Výsledky procházejí závěrečným hodnocením. Primárním cílem studie bylo hodnocení účinnosti jednorázové intraartikulární injekce DUROLANU 3 ml podané k úlevě od bolesti při léčbě symptomatické osteoartritidy ramene po dobu 26 týdnů. Primárním měřítkem výsledků bylo vizuální analogové skóre bolesti ramene při pohybu.

Primární kritérium úspěchu studie - změna oproti výchozímu stavu v oblasti vizuální analogové skóre bolesti ramene při pohybu - bylo splněno: změna oproti výchozímu stavu byla klinicky i statisticky významná. Hodnota změny oproti výchozímu stavu získaná metodou nejmenších čtverců během celého 26týdenního trvání studie byla -20,1 mm s 95% intervalem spolehlivosti o -25,2, - 15,0 mm (negativní skóre znamená snížení bolesti, tedy zlepšení symptomů). To odpovídá procentu změny oproti výchozímu stavu během celého 26týdenního trvání studie - 29,5% ($p<0,0001$), což ukazuje výrazné zlepšení po léčbě DUROLANEM. Navíc bylo zlepšení ve zmírňování bolesti pozorováno ve všech časových bodech studie.

Zlepšení skóre na vizuální analogové škále bolesti ramene při pohybu doprovázelo po celou dobu studie zlepšení sekundárních proměnných:

- vizuální analogová škála bolesti ramene v noci,
- rozsah hybnosti ramene
- užívání léků proti bolesti ramene
- mezi bezpečnostní cíle patří hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti přípravku DUROLANE 3 ml po dobu 26 týdnů v ramenním kloubu.

4.4 Klinické údaje z literatury

4.4.1 Metody vyhledávání

Systematicky byla prohledána literatura v databázích MEDLINE/PUBMed a Cochrane včetně registru Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialized Register (2.června 2014) a Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library 2014, Issue 5) pro dané období včetně. Hledání bylo rozděleno na dvě části - od 1.ledna 2012 do 31.března 2014 kvůli přechodu pod společností Bioventus LLC do posledního dodatku a od 1.dubna 2014 do 31.března 2017.^{3 1}

³ Vyhledávání mezi lety 2012 – 2014 bylo provedeno během revize žádosti o prodloužení certifikátu. Hledání provedl doktor Block podle stejných kritérií použitých mezi lety 2014 – 2017. Doktor Stern ale analyzoval články z let 2012 – 2014.

Ke zvýšení citlivosti vyhledávání byl v různých kombinacích použit thesaurus National Library of Medicine Medical Subject Headings (MeSH) doplněný o volný text. Vyhledávání bylo omezeno pouze na anglicky psanou literaturu. Postup vyhledávání v jednotlivých databázích je k dispozici v Příloze 5. Manuálně byly zkontrolovány zdroje a citace u článků, které při elektronickém vyhledávání nebyly nalezeny a které se objevily všech zahrnutých studiích.

4.4.2 Výběr publikované literatury

První hledání relevantních článků proběhlo ve formě screeningu titulů a abstrakt. U titulů a abstrakt vyhledaných studií se určila potenciální vhodnost. Úplný text každé studie v tomto užším výběru byl poté posouzen a bylo rozhodnuto, které studie jsou vhodné k použití v závěrečné zprávě.

Zahrnuty byly pouze recenzované časopisy popisující klinické poznatky o viskosuplementaci KH v léčbě OA kloubů. Použity byly články od prostředků různých výrobců i články, ve kterých výrobce není uveden. Vyřazeny byly neklinické články, články o použití na zvířatech a články o základních poznatcích. Dále byly vyloučeny kapitoly z knih, monografie a bílé knihy.

4.4.3 Získání a zacházení s údaji

Podle standardizovaného formuláře pro shrnutí dat byla získána metodologie studie a údaje ze všech vhodných článků včetně návrhu studie, země původu, úrovně důkazů, velikosti vzorku, daného zdravotnického prostředku, shrnutí charakteristik a shrnutí hlavních poznatků.

4.4.4 Syntéza údajů

Úroveň důkazů jednotlivých studií byla určena podle Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM), Levels of Evidence (březen 2009), který je k dispozici v Příloze 6. Články byly shrnuty podle kvality v synopsi studie.

4.5 Shrnutí a vyhodnocení klinických údajů

4.5.1 Hledání výsledků

Systematická literatura identifikovala 90 článků HA viscosupplementation, které byly způsobilé k zařazení do tohoto CER na základě předem určených vyhledávacích kritérií. Dvacet osm článků bylo vyloučeno z následujících důvodů: vyprávění (8), 1, 7-13 nesouvisející téma (9), 14-22 statistika využití HA / náklady (7), korespondence 23-29 editoru (2) , 30, 31 redakční (1), 32 zkušební protokol (1) .33

Z 90 zahrnutých článků, 74 zahrnovalo kolenní kloub, 2-5, 34-103 6 kyčlí, 104-109 4 kotníky, 110-113 3 temporomandibulární, 114-116 2 palce, 6, 117 a 1 rameno.118

Jedna studie hodnotila použití HA pro post-artroskopické použití⁶⁴; všechny ostatní články se týkají použití při léčbě osteoartritické bolesti.

4.5.2 Design zahrnutých studií

There were 22 systematic literature reviews,^{2-4, 34, 40, 44, 46, 49, 52, 56, 59, 63, 66, 84, 86, 91, 93, 95, 100, 101, 105, 110} 36 randomized controlled trials,^{35, 36, 47, 48, 53, 55, 57, 58, 61, 64, 65, 68, 70, 73-75, 77-80, 82, 85, 88, 90, 96-99, 102, 103, 106, 107, 113, 115-117} 5 retrospective cohort studies,^{43, 54, 62, 71, 81} 15 prospective single-arm trials,^{6, 38, 42, 45, 60, 67, 69, 83, 89, 104, 108, 111, 112, 114, 118} 2 prospective double-arm trials,^{37, 76} 9 retrospective case series,^{39, 41, 50, 51, 72, 87, 92, 94, 109} and one case report.⁵

Based on CEBM criteria, there were 22 systematic reviews of randomized controlled trials (Level

Ia),^{2-4, 34, 40, 44, 46, 49, 52, 56, 59, 63, 66, 84, 86, 91, 93, 95, 100, 101, 105, 110} 36 individual randomized controlled trials (Level Ib),^{35, 36, 47, 48, 53, 55, 57, 58, 61, 64, 65, 68, 70, 73-75, 77-80, 82, 85, 88, 90, 96-99, 102, 103, 106, 107, 113, 115-117} 5 individual cohort studies (Level IIb),^{43, 54, 62, 71, 81} a 27 případových řad (Level IV) .^{5, 6, 37-39, 41, 42, 45, 50, 51, 60, 67, 69, 72, 76, 83, 87, 89, 92, 94, 104, 108, 109 111, 112, 114, 118}

4.5.3 Velikost vzorku

Velikosti vzorků se pohybovaly od 1 pacienta v kazuistice do 50 389 zařazených do retrospektivní kohortní studie.

4.5.4 Účastníci

Celkový počet pacientů (kloubů) léčených HA mezi 90 zařazenými články nemohl být stanoven s přesností, protože mnoho systematických hodnocení hodnotilo stejné údaje studie, což vedlo k významnému překrytí v počtu pacientů (kloubů).

4.5.5 Intervence

V 90 zahrnutých článcích bylo zahrnuto více produktů HA a léčebných režimů. Vzhledem k velkému počtu systematických přezkumů / metaanalýz (n = 22), z nichž každý obsahoval řadu produktů HA (specifikovaných a nespecifikovaných), nebylo možné přesně určit distribuci napříč typem produktu..

4.5.6 Jednotlivé osnovy studií

Jednotlivé studijní osnovy jsou uvedeny v Dodatku 4..

4.6 Analýza klinických údajů

4.6.1 Požadavky na bezpečnost (Požadavek Směrnice č.1/Požadavek Směrnice č.6)

Z tohoto hodnocení vyplývá, že neexistují žádné speciální konstrukční prvky, které by představovaly zvláštní bezpečnostní obavy. Rizika identifikovaná v dokumentaci k řízení rizik a v literatuře byla adekvátně řešena. Všechna rizika a další klinicky relevantní informace byly správně identifikovány. Všechny požadavky na školení a další bezpečnostní opatření jsou popsány v IFU. Mezi současnými znalostmi, dostupnými klinickými údaji, informačními materiály dodanými výrobcem a dokumentací k řízení rizik pro zařízení existuje plná shoda.

4.6.1 Požadavky na přijatelný poměr benefit/risk (Požadavek Směrnice č.1/Požadavek Směrnice č.6)

Toto hodnocení dospělo k závěru, že skupina výrobků DUROLANE má přijatelný profil přínosu a rizika. Literatura vyhodnocená v tomto CER ukazuje, že nežádoucí příhody jsou u HA obecně vzácné a identifikovaly pouze jednu kazuistiku potenciálních komplikací souvisejících se zdravotnickým prostředkem pro non-DUROLANE, multi-injekční produkt (tj. Orthovisc).

4.6.2 Požadavky na účinnost (Základní požadavek Směrnice č. 3)

Souhrn publikovaných studií KH v této závěrečné zprávě podporuje současné indikace k použití DUROLANU. Za povšimnutí ale stojí několik zpráv.

V rozsáhlé kohortové studii Altman a kol. retrospektivně hodnotili záznamy v administrativní databázi přibližně 79 milionů pacientů, aby určili všechny pacienty s OA kolene, kteří podstoupili totální artroplastiku kolene (TAK) během 6letého období. Zahrnuti byli pouze pacienti s průběžným plánem náboru od diagnózy do TAK, takže byly k dispozici všechny lékařské záznamy. Jako index události byla považována diagnóza OA a doba do TAK byla hodnocena jako funkce počtu injekcí KH. Databáze zahrnovala 182 022 pacientů s OA kolene, kteří podstoupili TAK: 50 349 (27,7%) těchto pacientů bylo klasifikováno jako uživatelé KH, kterým byla před TAK podána ≥ 1 dávka KH, a 131 673 (72,3%) pacientů, kteří nebyli klasifikováni jako uživatelé KH před TAK a žádná dávka KH jim podána nebyla. Coxův model proporcionálních rizik ukázal, že riziko TAK se v průběhu podávání injekcí KH snížilo, pokud se jako kovarianty použily věk, pohlaví a komorbidita pacienta. Vícenásobné injekce KH byly tedy spojeny s oddálením TAK (všechny, $p < 0,0001$). Polovina pacientů, kteří nebyli léčeni injekcemi KH, podstoupilo TAK 114 dní po diagnóze OA kolene, zatímco polovina uživatelů KH podstoupila TAK 484 dní po diagnóze ($\chi^2 = 19,769$; $p < 0,0001$). Pacienti, kteří nebyli léčeni injekcemi KH, měli průměrný čas do TAK 0,7 roku, při jednom podání KH byl průměrný čas do TAK 1,4 roku ($\chi^2 = 13,725$; $p < 0,0001$), pacienti, kteří podstoupili ≥ 5 dávek, oddálili TAK o 3,6 roku ($\chi^2 = 19,935$; $p < 0,0001$).

Oddálení TAK spojené s injekcemi KH bylo potvrzeno v rozsáhlé kontrolní retrospektivní kohortové studii Ong a kol.¹⁰⁸ používající 5% údaje z Part B Medicare (2005-2012) k identifikaci pacientů s OA kolene, kteří podstoupili TAK. Doba od diagnózy OA do TAK byla porovnávána mezi pacienty užívajícími KH ($n=9\,586$) a neužívajícími KH ($n=25\,560$) za použití kvantitativní regrese s úpravou skóre. Kohorta pacientů s KH byla spojena s prodloužením doby do TAK o 8,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 8,3-9,1 měsíce; $p < 0,001$) v porovnání s kohortou pacientů bez KH.

Proběhlo 22 systematických přezkoumání s kvantitativní analýzou účinnosti KH identifikovaných v této zprávě a jejich doporučení byla sestavena dohromady.^{41,59} Xing a kol.¹²⁰ provedli systematické přezkoumání překrývajících se meta-analýz zkoumajících účinnost a bezpečnost KH u OA kolene, aby bylo možné poskytnout nejlepší možné doporučení založené na důkazech. Systematické přezkoumání bylo provedeno na základě pokynů PRISMA. Meta-analýzy a/nebo systematická přezkoumání srovnávaly KH a placebo z fyziologického roztoku u OA kolene. Kvalita meta-analýz byla poté určena podle Jadadova algoritmu. Dvanáct meta-analýz splnilo kritéria způsobilosti. Na základě vážené nejvyšší kvality prokázalo toto systematické přezkoumání překrývajících se meta-analýz, že použití KH je účinný zákrok v léčbě OA kolene a nezvyšuje riziko nežádoucích příhod.

DUROLANE byl hodnocen v omezeném množství studií zahrnutých v této zprávě.^{1,22,25,27,33,88,125,142} Mezi těmito studiemi jich bylo spojených s OA kolene: 1 o použití po artroskopii; 1 o použití u temporomandibulárního kloubu; 1 o použití u prvního karpometakarpálního kloubu.

Zhang a kol.⁸⁸ srovnávali DUROLANE a Artz u pacientů s OA kolene a prokázali, že jednorázová injekce DUROLANU nebyla během 18 a 26 týdnů v porovnání s 5 injekcemi Artz horší, co se týče bolesti, fyzické funkce, globálního sebehodnocení a ztuhlosti kolene.

Estades-Rubio a kol.¹²⁵ srovnávali DUROLANE s Go-ON u pacientů s OA kolene a prokázali, že skóre WOMAC bylo v týdnu 26 výrazně lepší u DUROLANU oproti Go-ON a potřeba použití analgetik byla ve skupině DUROLANU výrazně nižší.

Nakonec Velasco a kol.⁶ hodnotili jednorázovou injekci DUROLANU SJ u pacientů s OA palce u nohy, kteří byli sledováni po dobu 6 měsíců. Bolest se během 6 měsíců sledování zlepšila o -2,00 body, 27,8% ($p < 0,001$) a zmírnění bolesti překročilo 25% již během jednoho měsíce (26,5%).

Studie, které hodnotily DUROLANE, prokázaly podobné zlepšení bolesti a funkce kloubu jako ostatní studie KH použité v této zprávě z klinického hodnocení.

4.6.4. Požadavek na přijatelnost vedlejších účinků (MDD ER6)

Toto hodnocení dospělo k závěru, že známé vedlejší účinky spojené s užíváním HA obecně a specificky DUROLANE jsou mírné, vzácné, rychle se vyřeší a jsou dobře popsány v publikované literatuře a regulačních dokumentacích výrobků.

5 ZÁVĚRY

Zde poskytnuté klinické důkazy o třídě výrobků HA jako celku a včetně studií specifických pro tento produkt podporují neustálý soulad DUROLANE s dříve identifikovanými základními požadavky MDD. Závěry o rizicích a přínosu dokumentované v souboru řízení rizik DUROLANE jsou také podloženy klinickými důkazy a od zavedení současné formulace v roce 2001 zůstávají nezměněny. Bioventus nezjistil žádné klinické důkazy, které by naznačovaly, že informace poskytnuté s produktovou řadou DUROLANE současná opatření na snížení rizika jsou nedostatečná.

Produktová skupina DUROLANE je dobře zavedená a kompilace studií zahrnutých v tomto CER nadále podporuje současné indikace pro použití.

6 DATUM PŘÍŠTÍHO KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Zpráva z klinického hodnocení DUROLANU bude aktualizována 5 let po datu uvedeném jako datum této zprávy z klinického hodnocení. Pět let bylo určeno jako vhodný interval, protože produktová rodina přípravku DUROLANE je dobře zavedená a má vynikající profil bezpečnosti.

7 DATA A PODPISY

I, Jon E. Block, Ph.D., confirm and agree with the contents of and conclusions reached in this CER.

Jon E. Block, Ph.D. Required Bioventus Signatories: Mason W. Robbins Regulatory Affairs Project Manager II R. Grant Steen Manager, Medical Affairs Kevin Tanis Director, Product Development and Engineering Kim P. Kelly Director, Regulatory and Clinical Affairs Peter Heeckt, M.D., Ph.D. Chief Medical Officer

8 KVALIFIKACE HODNOTITELE

Dr. Block je vedoucí autoritou v oblasti navrhování, provádění, interpretace a prezentace klinických studií zdravotnických prostředků. Významně přispěl do oblasti pohybového aparátu medicína a nově vznikající ortopedická lékařská technika s více než 125 recenzovanými publikacemi (Životopis, dodatek 5). Byl zapojen do klíčového výzkumu na University of California, San Francisco (UCSF), který potvrdil klinický výkon kostní densitometrie jako standardu péče při hodnocení osteoporózy.

9 ZDROJE

1. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-388.
3. Strand V, McIntyre LF, Beach WR, Miller LE, Block JE. Safety and efficacy of US approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *J Pain Res*. 2015;8:217-228.
4. Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network metaanalysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(12):2022-2041.
5. Korsh JM, Bassett WP, Polakoff DR. Late hemorrhagic pseudoseptic arthritis encountered during total knee arthroplasty due to hyaluronic acid viscosupplementation. *Arthroplast Today*. 2016;2(4):165-169.
6. Velasco E, Ribera MV, Pi J. Single-arm open-label study of Durolane (NASHA nonanimal hyaluronic acid) for the treatment of osteoarthritis of the thumb. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:61-66.
7. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2014;5(3):351-361.
8. Ammar TY, Pereira TA, Mistura SL, Kuhn A, Saggin JI, Lopes Junior OV. Viscosupplementation for treating knee osteoarthrosis: review of the literature. *Rev Bras Ortop*. 2015;50(5):489-494.
9. Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1040-1047.
10. Doros G, Lavin PT, Daley M, Miller LE. A method for establishing class III Medical device equivalence: sodium hyaluronate (GenVisc 850) for the treatment of knee osteoarthritis. *Med Devices (Auckl)*. 2016;9:205-211.
11. Faleiro TB, Schulz Rda S, Jambeiro JE, Tavares A, Delmonte FM, Daltro Gde C. Viscosupplementation in Ankle Osteoarthritis: A Systematic Review. *Acta Ortop Bras*. 2016;24(1):52-54.
12. Piccirilli E, Oliva F, Mure MA, et al. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016;6(3):293-299.
13. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intra-Articular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017.
14. Altman RD, Schemitsch E, Bedi A. Assessment of clinical practice guideline

methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):132-139.

15. Lee YK, Kim KC, Ha YC, Koo KH. Utilization of Hyaluronate and Incidence of Septic Knee Arthritis in Adults: Results from the Korean National Claim Registry. *Clin Orthop Surg.* 2015;7(3):318-322.
16. Altman RD, Devji T, Bhandari M, Fierlinger A, Niazi F, Christensen R. 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. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):151-159.
17. O'Hanlon CE, Newberry SJ, Booth M, et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):186.
18. Saltzman BM, Leroux T, Meyer MA, et al. The Therapeutic Effect of Intra-articular Normal Saline Injections for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;363546516680607.
19. Zhang Q, Zhang T. Effect on Pain and Symptoms of Aspiration Before Hyaluronan Injection for Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Single-blind Study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016;95(5):366-371.
20. Rosen J, Sancheti P, Fierlinger A, Niazi F, Johal H, Bedi A. Potential Impact of Biologically Derived Hyaluronic Acid on Quality of Life in Patients with Knee Osteoarthritis in the United States. *Adv Ther.* 2017;33(12):2200-2210.
21. Thomas T, Amouroux F, Vincent P. Intra articular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis: Pharmaco-economic study from the perspective of the national health insurance system. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173683.
22. Hermans J, Reijman M, Goossens LM, Verburg H, Bierma-Zeinstra SM, Koopmanschap MA. A cost utility analysis of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in everyday clinical care in patients in the working age. An economic evaluation of a randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017.
23. Altman RD, Farrokhyar F, Fierlinger A, Niazi F, Rosen J. Analysis for Prognostic Factors from a Database for the Intra-Articular Hyaluronic Acid (Euflexxa) Treatment for Osteoarthritis of the Knee. *Cartilage.* 2016;7(3):229-237.
24. Koenig KM, Ong KL, Lau EC, et al. The Use of Hyaluronic Acid and Corticosteroid Injections Among Medicare Patients With Knee Osteoarthritis. *J Arthroplasty.* 2016;31(2):351-355.
25. Migliore A, Bizzi E, De Lucia O, et al. Differences Regarding Branded HA in Italy, Part 2: Data from Clinical Studies on Knee, Hip, Shoulder, Ankle, Temporomandibular Joint, Vertebral Facets, and Carpometacarpal Joint. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2016;9:117-131.
26. Rosen J, Avram V, Fierlinger A, Niazi F, Sancheti P, Bedi A. Clinicians' Perspectives on the Use of Intra-Articular Hyaluronic Acid as a Treatment for Knee Osteoarthritis: A North American, Multidisciplinary Survey. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet*

Disord. 2016;9:21-27.

27. Strand V, Lim S, Takamura J. Evidence for safety of retreatment with a single intraarticular injection of Gel-200 for treatment of osteoarthritis of the knee from the doubleblind pivotal and open-label retreatment clinical trials. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2016;17:240.
28. Weick JW, Bawa HS, Dirschl DR. Hyaluronic Acid Injections for Treatment of Advanced Osteoarthritis of the Knee: Utilization and Cost in a National Population Sample. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(17):1429-1435.
29. Lapane KL, Liu SH, Dube CE, Driban JB, McAlindon TE, Eaton CB. Factors Associated with the Use of Hyaluronic Acid and Corticosteroid Injections among Patients with Radiographically Confirmed Knee Osteoarthritis: A Retrospective Data Analysis. *Clin Ther.* 2017;39(2):347-358.
30. Annaswamy TM, Gosai EV, Jevsevar DS, Singh JR. The Role of Intra-articular Hyaluronic Acid in Symptomatic Osteoarthritis of the Knee. *PM R.* 2015;7(9):995-1001.
31. Wang Z, Liu Y, Liu M. Platelet-rich plasma injection is not more effective than hyaluronic acid to treat knee osteoarthritis when using a random-effects model. *Br J Sports Med.* 2016;50(15):953-954.
32. Miller LE, Altman RD, McIntyre LF. Unraveling the confusion behind hyaluronic acid efficacy in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *J Pain Res.* 2016;9:421-423.
33. Jones D, Skrepnik N, Toselli RM, Leroy B. Incorporating Novel Mobile Health Technologies Into Management of Knee Osteoarthritis in Patients Treated With Intra-Articular Hyaluronic Acid: Rationale and Protocol of a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2016;5(3):e164.
34. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):593-599.
35. Giarratana LS, Marelli BM, Crapanzano C, et al. A randomized double-blind clinical trial on the treatment of knee osteoarthritis: the efficacy of polynucleotides compared to standard hyaluronian viscosupplementation. *Knee.* 2014;21(3):661-668.
36. Hatoum HT, Fierlinger AL, Lin SJ, Altman RD. Cost-effectiveness analysis of intraarticular injections of a high molecular weight bioengineered hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis knee pain. *J Med Econ.* 2014;17(5):326-337.
37. Khalaj N, Abu Osman NA, Mokhtar AH, George J, Abas WA. Effect of intraarticular hyaluronic injection on postural stability and risk of fall in patients with bilateral knee osteoarthritis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:815184.
38. Kusayama Y, Akamatsu Y, Kumagai K, Kobayashi H, Aratake M, Saito T. Changes in synovial fluid biomarkers and clinical efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid for patients with knee osteoarthritis. *J Exp Orthop.* 2014;1(1):16.
39. Miller LE, Block JE. An 8-Week Knee Osteoarthritis Treatment Program of Hyaluronic Acid Injection, Deliberate Physical Rehabilitation, and Patient Education is Cost Effective

at 2 Years Follow-up: The OsteoArthritis Centers of America(SM) Experience. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2014;7:49-55.

40. Pai SK, Allgar V, Giannoudis PV. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. Int J Clin Pract. 2014;68(8):1041-1047.
41. Abate M, Vanni D, Pantalone A, Salini V. Hyaluronic acid in knee osteoarthritis: preliminary results using a four months administration schedule. Int J Rheum Dis. 2015.
42. Abate M, Verna S, Schiavone C, Di Gregorio P, Salini V. Efficacy and safety profile of a compound composed of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in the treatment for knee osteoarthritis (preliminary results). Eur J Orthop Surg Traumatol. 2015;25(8):1321-1326.
43. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. PLoS One. 2015;10(12):e0145776.
44. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;162(1):46-54.
45. Bashaireh K, Naser Z, Hawadya KA, Sorour S, Al-Khateeb RN. Efficacy and safety of cross-linked hyaluronic acid single injection on osteoarthritis of the knee: a postmarketing Phase IV study. Drug Des Devel Ther. 2015;9:2063-2072.
46. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. Arthroscopy. 2015;31(10):2036-2045 e2014.
47. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial. Am J Sports Med. 2015;43(7):1575-1582.
48. Ip D, Fu NY. Can combined use of low-level lasers and hyaluronic acid injections prolong the longevity of degenerative knee joints? Clin Interv Aging. 2015;10:1255-1258.
49. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. J Bone Joint Surg Am. 2015;97(24):2047-2060.
50. Kilincoglu V, Yeter A, Servet E, Kangal M, Yildirim M. Short term results comparison of intraarticular platelet-rich plasma (prp) and hyaluronic acid (ha) applications in early stage of knee osteoarthritis. Int J Clin Exp Med. 2015;8(10):18807-18812.
51. Morgan TK, Jensen E, Lim J, Riggs R. Image-Guided Hyaluronic Acid Injection and Knee Bracing Significantly Improve Clinical Outcomes for High-Grade Osteoarthritis. Sports Med Open. 2015;1(1):31.
52. Newberry SJ, Fitzgerald JD, Maglione MA, et al. Systematic Review for Effectiveness of Hyaluronic Acid in the Treatment of Severe Degenerative Joint Disease (DJD) of the Knee. Rockville (MD); 2015.

53. Petrella RJ, Emans PJ, Alleyne J, Dellaert F, Gill DP, Maroney M. Safety and performance of Hydros and Hydros-TA for knee osteoarthritis: a prospective, multicenter, randomized, double-blind feasibility trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:57.
54. Petrella RJ, Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing hylan G-F 20, a high-molecular-weight hyaluronan, versus other treatment options: data from a large real-world longitudinal cohort in Canada. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5633-5640.
55. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, et al. Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2015;8:1-8.
56. Richette P, Chevalier X, Ea HK, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open.* 2015;1(1):e000071.
57. Trueba Davalillo CA, Trueba Vasavilbaso C, Navarrete Alvarez JM, et al. Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. *Open Access Rheumatol.* 2015;7:9-18.
58. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty.* 2015;30(5):754-757.
59. Wang F, He X. Intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015;9(2):493-500.
60. Yan CH, Chan WL, Yuen WH, et al. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong Med J.* 2015;21(4):327-332.
61. Zhang H, Zhang K, Zhang X, et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:51.
62. Altman R, Fredericson M, Bhattacharyya SK, et al. Association between Hyaluronic Acid Injections and Time-to-Total Knee Replacement Surgery. *J Knee Surg.* 2016;29(7):564-570.
63. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):2158-2165.
64. Anand S, Singiseti K, Srikanth KN, Bamforth C, Asumu T, Buch K. Effect of Sodium Hyaluronate on Recovery after Arthroscopic Knee Surgery. *J Knee Surg.* 2016;29(6):502-509.
65. Askari A, Gholami T, NaghiZadeh MM, Farjam M, Kouhpayeh SA, Shahabfard Z. Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trail. *Springerplus.* 2016;5:442.

66. Bannuru RR, Brodie CR, Sullivan MC, McAlindon TE. Safety of Repeated Injections of Sodium Hyaluronate (SUPARTZ) for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cartilage*. 2016;7(4):322-332.
67. Benazzo F, Perticarini L, Padolino A, et al. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(5):959-968.
68. Bisicchia S, Bernardi G, Tudisco C. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):857-863.
69. Conrozier T, Bozgan AM, Bossert M, Sondag M, Lohse-Walliser A, Balblanc JC. Standardized Follow-up of Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis Treated with a Single Intra-articular Injection of a Combination of Cross-Linked Hyaluronic Acid and Mannitol. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016;9:175-179.
70. Conrozier T, Eymard F, Afif N, et al. Safety and efficacy of intra-articular injections of a combination of hyaluronic acid and mannitol (HAnOX-M) in patients with symptomatic knee osteoarthritis: Results of a double-blind, controlled, multicenter, randomized trial. *Knee*. 2016;23(5):842-848.
71. Dasa V, DeKoven M, Sun K, Scott A, Lim S. Clinical and cost outcomes from different hyaluronic acid treatments in patients with knee osteoarthritis: evidence from a US health plan claims database. *Drugs Context*. 2016;5:212296.
72. Dernek B, Duymus TM, Koseoglu PK, et al. Efficacy of single-dose hyaluronic acid products with two different structures in patients with early-stage knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(11):3036-3040.
73. Erturk C, Altay MA, Altay N, Kalender AM, Ozturk IA. Will a single periarticular lidocaine-corticosteroid injection improve the clinical efficacy of intraarticular hyaluronic acid treatment of symptomatic knee osteoarthritis? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(11):3653-3660.
74. Gigis I, Fotiadis E, Nenopoulos A, Tsitas K, Hatzokos I. Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Hippokratia*. 2016;20(1):26-31.
75. Giombini A, Menotti F, Di Cesare A, et al. Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid, oxygen ozone, and the combination of both in the treatment of knee osteoarthrosis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(2):621-625.
76. Heger R, Paulsen G, Fickert U, Kresmann M. Open-label Study of Initial and Repeat Treatment Cycles of Hylan G-F 20 in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Open Rheumatol J*. 2016;10:88-100.
77. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2016;14(1):246.

78. Lana JF, Weglein A, Sampson SE, et al. Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee. *J Stem Cells Regen Med.* 2016;12(2):69-78.
79. Martin Martin LS, Massafra U, Bizzi E, Migliore A. A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:94.
80. Montanez-Heredia E, Irizar S, Huertas PJ, et al. Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritic Knee Pain: A Randomized Clinical Trial in the Context of the Spanish National Health Care System. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7).
81. Ong KL, Anderson AF, Niazi F, Fierlinger AL, Kurtz SM, Altman RD. Hyaluronic Acid Injections in Medicare Knee Osteoarthritis Patients Are Associated With Longer Time to Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31(8):1667-1673.
82. Paterson KL, Nicholls M, Bennell KL, Bates D. Intra-articular injection of photoactivated platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:67.
83. Rivera F, Bertignone L, Grandi G, et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J Orthop Traumatol.* 2016;17(1):27-33.
84. Rosen J, Sancheti P, Fierlinger A, Niazi F, Johal H, Bedi A. Cost-Effectiveness of Different Forms of Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Adv Ther.* 2016;33(6):998-1011.
85. Saccomanno MF, Donati F, Careri S, Bartoli M, Severini G, Milano G. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections and exercise-based rehabilitation programme, administered as isolated or integrated therapeutic regimens for the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(5):1686-1694.
86. Sadabad HN, Behzadifar M, Arasteh F, Behzadifar M, Dehghan HR. Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electron Physician.* 2016;8(3):2115-2122.
87. Saturveithan C, Premganesh G, Fakhrizzaki S, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid (HA) and Platelet Rich Plasma (PRP) injection versus Hyaluronic acid (HA) injection alone in Patients with Grade III and IV Knee Osteoarthritis (OA): A Retrospective Study on Functional Outcome. *Malays Orthop J.* 2016;10(2):35-40.
88. Takahashi K, Hashimoto S, Kurosaki H, et al. A pilot study comparing the efficacy of radiofrequency and microwave diathermy in combination with intra-articular injection of hyaluronic acid in knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(2):525-529.
89. Tamburrino P, Castellacci E. Intra-articular injections of HYADD4-G in male professional soccer players with traumatic or degenerative knee chondropathy. A pilot, prospective study. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016;56(12):1534-1539.
90. Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee

Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(11):885-892.

91. Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Saulsberry WJ, Coleman CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Br J Sports Med.* 2016;50(2):84-92.
92. Waddell DD, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg.* 2016;29(2):159-168.
93. Xing D, Wang B, Liu Q, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treating Knee Osteoarthritis: a PRISMA-Compliant Systematic Review of Overlapping Meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32790.
94. Yiasemidou M, Munir U, Glassman D, Teanby D. Efficacy and Safety of a Biweekly Viscosupplementation Regimen for Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg.* 2016;29(1):63-67.
95. Zhao H, Liu H, Liang X, Li Y, Wang J, Liu C. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs.* 2016;30(5):387-396.
96. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Clinical Outcomes and Effects on Intra-articular Biology for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2017;45(2):339-346.
97. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(2):485-492.
98. Estades-Rubio FJ, Reyes-Martin A, Morales-Marcos V, et al. Knee Viscosupplementation: Cost-Effectiveness Analysis between Stabilized Hyaluronic Acid in a Single Injection versus Five Injections of Standard Hyaluronic Acid. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3).
99. Goncars V, Jakobsons E, Blums K, et al. The comparison of knee osteoarthritis treatment with single-dose bone marrow-derived mononuclear cells vs. hyaluronic acid injections. *Medicina (Kaunas).* 2017.
100. He WW, Kuang MJ, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;39:95-103.
101. Stitik TP, Issac SM, Modi S, Nasir S, Kulinets I. Effectiveness of 3 Weekly Injections Compared With 5 Weekly Injections of Intra-Articular Sodium Hyaluronate on Pain Relief of Knee Osteoarthritis or 3 Weekly Injections of Other Hyaluronan Products: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(5):1042-1050.
102. Sun SF, Hsu CW, Lin HS, Liou IH, Chen YH, Hung CL. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(6):462-471.

103. Vaishya R, Pandit R, Agarwal AK, Vijay V. Intra-articular hyaluronic acid is superior to steroids in knee osteoarthritis: A comparative, randomized study. *J Clin Orthop Trauma*. 2017;8(1):85-88.
104. Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Tormenta S, Cassol M, Granata M. Duration of symptom relief after intra-articular injection of hyaluronic acid combined with sorbitol (anti-ox-vs) in symptomatic hip osteoarthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(2):245-252.
105. Lieberman JR, Engstrom SM, Solovyova O, Au C, Grady JJ. Is intra-articular hyaluronic acid effective in treating osteoarthritis of the hip joint? *J Arthroplasty*. 2015;30(3):507-511.
106. Dallari D, Stagni C, Rani N, et al. Ultrasound-Guided Injection of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid, Separately and in Combination, for Hip Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study. *Am J Sports Med*. 2016;44(3):664-671.
107. Di Sante L, Villani C, Santilli V, et al. Intra-articular hyaluronic acid vs platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis. *Med Ultrason*. 2016;18(4):463-468.
108. Rivera F. Single intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *J Orthop Traumatol*. 2016;17(1):21-26.
109. Abate M, Salini V. Efficacy and safety study on a new compound associating low and high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(1):89-93.
110. Witteveen AG, Hofstad CJ, Kerkhoffs GM. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):CD010643.
111. M DIG, Fusco A, Vetro A, et al. Clinical effects of image-guided hyaluronate injections for the osteochondral lesions of ankle in sport active population. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016;56(11):1339-1345.
112. Murphy EP, Curtin M, McGoldrick NP, Thong G, Kearns SR. Prospective Evaluation of Intra-Articular Sodium Hyaluronate Injection in the Ankle. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(2):327-331.
113. Wang CC, Lee SH, Lin HY, et al. Short-term effect of ultrasound-guided lowmolecular-weight hyaluronic acid injection on clinical outcomes and imaging changes in patients with rheumatoid arthritis of the ankle and foot joints. A randomized controlled pilot trial. *Mod Rheumatol*. 2017:1-8.
114. Su N, Yang X, Liu Y, Huang Y, Shi Z. Evaluation of arthrocentesis with hyaluronic acid injection plus oral glucosamine hydrochloride for temporomandibular joint osteoarthritis in oral-health-related quality of life. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(6):846-851.
115. Guarda-Nardini L, Rossi A, Arboretti R, Bonnini S, Stellini E, Manfredini D. Single- or multiple-session viscosupplementation protocols for temporomandibular joint degenerative disorders: a randomized clinical trial. *J Oral Rehabil*. 2015;42(7):521-528.
116. Comert Kilic S, Gungormus M. Is arthrocentesis plus platelet-rich plasma superior to

arthrocentesis plus hyaluronic acid for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1538-1544.

117. Monfort J, Rotes-Sala D, Segales N, et al. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: results of a 6-month single-masked randomized study. *Joint Bone Spine.* 2015;82(2):116-121.
118. Porcellini G, Merolla G, Giordan N, et al. Intra-articular glenohumeral injections of HYADD(R)4-G for the treatment of painful shoulder osteoarthritis: a prospective multicenter, open-label trial. *Joints.* 2015;3(3):116-121.