

# Analýza nákladové efektivity a analýza dopadu do rozpočtu ZP Durolane

## Obsah

SEZNAM ZKRATEK .....	1
SEZNAM OBRÁZKŮ .....	1
SEZNAM TABULEK .....	2
ÚVOD .....	2
LÉČBA OSTEOARTRÓZY .....	2
KYSELINA HYALURONOVÁ .....	3
HODNOCENÁ INTERVENCE DUROLANE® .....	5
KOMPARÁTOR .....	6
KLINICKÉ STUDIE SROVNÁVAJÍCÍ ÚČINNOST .....	7
HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY .....	12
HODNOCENÍ DOPADU DO ROZPOČTU .....	13
STANOVENÍ ÚHRADY DLE JINÝCH HRAZENÝCH ZP .....	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
CITOVANÁ LITERATURA .....	14

## Seznam zkratk

OA	osteoartróza
KH	kyselina hyaluronová
ZP	zdravotnický prostředek
LP	léčivý přípravek
MW	molekulová hmotnost
SYSADOA	Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis
LWKH	nízkomolekulární kyselina hyaluronová
HWKH	vysokomolekulární kyselina hyaluronová
kDa	kilo Dalton

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Klasifikační kritéria osteoartrózy (1) .....	2
Obrázek 2: Možnosti léčby osteoartrózy (1) .....	3
Obrázek 3: Riziko vzplanutí v místě vpichu dle molekulové hmotnosti (High >3000 kDa (DUROLANE®); low <1500 kDa; moderate 1500-3000 kDa) .....	8
Obrázek 4: Riziko vzplanutí v místě vpichu dle způsobu získání KH (Bio=biosyntetická, NASHA=neživočišného původu (DUROLANE®), ADHA=extrahovaná) .....	8
Obrázek 5: Riziko ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků dle molekulové hmotnosti (High >3000 kDa (DUROLANE®); low <1500 kDa; moderate 1500-3000 kDa) .....	8
Obrázek 6: Riziko ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků dle způsobu získání KH (Bio=biosyntetická, NASHA=neživočišného původu (DUROLANE®), ADHA=extrahovaná) .....	9

Obrázek 7: Riziko vzniku výpotku dle molekulové hmotnosti (High >3000 kDa (DUROLANE®); low <1500 kDa; moderate 1500-3000 kDa)	9
Obrázek 8: Riziko vzniku výpotku dle způsobu získání KH (Bio=biosyntetická, NASHA=neživočišného původu (DUROLANE®), ADHA=extrahovaná)	9
Obrázek 9: Srovnání délky účinku	10
Obrázek 10: Změna hodnocených proměnných v týdnech 18 a 26 (10)	11
Obrázek 11: Nežádoucí účinky spojené s léčbou	12

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Přípravky s obsahem KH (3)	4
Tabulka 2: Parametry srovnávané intervence a komparátoru	6
Tabulka 3: Charakteristika analýzy nákladové efektivity	13
Tabulka 4: Dopad do rozpočtu veřejného zdravotního pojištění	14

## Úvod

Osteoartróza (OA) je nejčastějším kloubním onemocněním a je častou příčinou bolesti kloubů a zhoršení funkce. V populaci nad 65 let trpí obtížemi spojenými s artrózou kolenních a kyčelních kloubů až 40 % populace. Velmi častá je i artróza ručních kloubů a páteře (1).

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bolest kolenního kloubu po většinu dní v posledním měsíci</li> <li>2. Osteofyty na kloubních okrajích</li> <li>3. Synoviální výpotek typický pro OA</li> <li>4. Věk nad 40 let</li> <li>5. Ranní ztuhlost menší než 30 minut</li> <li>6. Krepitus při aktivním pohybu v kloubu</li> </ol> <p>OA je přítomna je-li 1,2 nebo 1,3,5,6 nebo 1,4,5,6</p> |
|---|

Obrázek 1: Klasifikační kritéria osteoartrózy (1)

## Léčba osteoartrózy

Léčba by měla být individualizována pro každého pacienta podle jeho subjektivních obtíží, objektivního nálezu, strukturální progresy, dalších onemocnění a současné medikace, ale i očekávání a přání pacienta. Základními cíli při léčbě osteoartrózy jsou:

- zmenšit kloubní bolest a ztuhlost
- zlepšit nebo alespoň zachovat kloubní mobilitu
- zmenšit omezení fyzických funkcí a hendikep
- zlepšit kvalitu života, závislou na zdraví
- zmenšit progresi kloubní destrukce
- vzdělat pacienta o povaze jeho nemoci a její léčbě.

Každý pacient by měl být léčen komplexně. Komplexní terapie sestává z léčby nefarmakologické, farmakologické a eventuálně chirurgické (1):

#### **Nefarmakologická léčba osteoartrózy kolen a kyčlí**

- vzdělávání pacienta
- programy vlastní, aktivní léčby (např. Revma-liga)
- osobní kontakt např. telefonem
- redukce hmotnosti
- aerobní cvičení
- fyzikální léčba
- cvičení ke zvětšení rozsahu pohybu
- cvičení ke zvýšení svalové síly
- opěrné pomůcky pro chůzi
- správná obuv
- podpatky pod laterální část (u genu varum)
- protetické pomůcky
- asistenční pomůcky

#### **Farmakologická léčba osteoartrózy kolen a kyčlí**

- paracetamol
- nesteroidní antirevmatika
- jiná čistá analgetika
- slabé a silné opioidy
- intraartikulární léčba – glukokortikoidy, hyaluronová kyselina
- lokální léčba – kapsaicin, nesteroidní antirevmatika
- SYSADOA – chondroitin sulfát, glukosamin sulfát, diacerein, ASU

*Obrázek 2: Možnosti léčby osteoartrózy (1)*

Předmětem tohoto dokumentu je zhodnocení účinnosti, dopadu do rozpočtu a nákladové efektivity intraartikulárního podání kyseliny hyaluronové.

## Kyselina hyaluronová

Kyselina hyaluronová (KH) je důležitou součástí normální synoviální tekutiny a velmi přispívá k homeostáze kloubního prostředí. U osteoartrózy je v kloubu snížena jak koncentrace, tak molekulární hmotnost KH, čímž dochází ke snížení viskoelasticity synoviální tekutiny (1).

Plně funkční kolenní kloub obsahuje přibližně 2ml kloubní tekutiny, obsahující KH o molekulové hmotnosti 800 kDa. Její biologický poločas je asi 8 dní, přičemž biologický poločas nemodifikovaných komerčně vyráběných hyaluronanů je méně než 24 hodin. K prodloužení této doby dochází prostřednictvím vytvoření křížových vazeb (cross-linking) až na 28-32 dní (2).

Hyaluronan je však odstraňován z kloubu poměrně rychle lymfatickou cirkulací a degradován jaterními endoteliálními buňkami. Byly proto hledány další mechanismy účinku. Bylo zjištěno, že externí KH působí na receptory CD44 na řadě buněk i na další extracelulární molekuly. Externí KH stimuluje chondrocyty a synoviální buňky k sekreci endogenní KH, která přetrvává i po odstranění původně aplikované externí KH. Dále byly zjištěny protizánětlivé a přímé analgetické účinky. KH může omezovat interakci endogenních látek vyvolávajících bolest (jako je např. substance P) s jejich receptory a modulovat nitrobuněčné děje, jež jsou aktivovány neuropeptidy produkujícími bolest. Dále bylo prokázáno, že KH má protizánětlivé účinky dané jejich působením na prostaglandiny, superoxidové radikály a cytokiny. In vitro zvyšuje KH syntézu proteoglykanů extracelulární matrix a snižuje aktivitu degradačních enzymů.

Externě podávaná KH má tedy nejen lokální bariérové funkce, nýbrž i vlastní farmakologickou účinnost. Toto ale zatím bylo prokázáno pouze pro KH o nižší molekulové hmotnosti, a proto je také KH o nižší

molekulové hmotnosti (viz dále) v řadě zemí registrována jako lék, na rozdíl od KH vyšší hmotnosti, které jsou registrovány jako medicínské pomůcky (1).

V současné době máme široký výběr přípravků s obsahem HA, které se vzájemně liší kinetikou účinku i setrváním přípravku v kloubu. Rozdíly jsou vázány **zejména na molekulovou hmotnost (MW) použité HA a způsob výroby**. Roztoky HA můžeme dle MW rozdělit na roztoky s nízkou (<700 kDa), střední (800–1 500 kDa) a vysokou (>1 500 kDa) MW. Obecně platí, že přípravky s nižší MW mají rychlejší nástup účinku, jejich rozpad v kloubu je však velmi rychlý, cca 10 hodin. Přípravky s vysokou MW přetrvávají v kloubu až 40 hodin, léčebný účinek trvá v řádech měsíců, tyto přípravky však mohou díky své vysoké MW indukovat imunogenitu (3).

Důležitými parametry přípravků s HA jsou viskozita (v přímém vztahu s MW a koncentrací), hydrofilie (ovlivnění elektrického náboje a vstřebávání a tím fixace tekutiny v kloubu) a také ovlivnění hyaluronových receptorů (CD44, HAMM, LYVE-1, HARE, Layilin, TLR4). HA-receptor je transmembránový glykoprotein, na který se kompetitivně vážou polymery kyseliny hyaluronové. Uvedené receptory jsou prezentovány na velkém množství buněk v těle, v kloubech například na synovialocytech, kde po aktivaci dochází indukci k tvorbě endogenní HA a proteoglykanů matrix chrupavky. Aktivace receptorů CD44 působí též protizánětlivě na základě inhibice chemotaxe a fagocytózy, inhibice syntézy a účinku prozánětlivých agens. Maximální aktivaci uvedených receptorů působí molekuly HA s MW 500–1 500 kDa. Zde je odpověď na rychlost působení přípravků s nízkou MW, a naopak přetrvávající účinek přípravků s vysokou MW, kde účinek nastupuje až po určitém intervalu – době, kdy se v kloubu molekuly a vysokou MW rozštěpí na fragmenty aktivující CD44. Na buněčné úrovni HA inhibuje účinek volných radikálů a mechanickým zakrytím nociceptorů vede k nižší aferentaci bolesti, a tedy subjektivně vnímanému snížení bolesti po aplikaci (3).

Kyselina hyaluronová se v současnosti získává buď extrakcí z kohoutích hřebínků nebo je připravována biotechnologicky (biosyntézou bakteriemi rodu *Streptococcus equi* a *Streptococcus zooepidemicus*). Následná chemická modifikace je prováděna za účelem vytvoření křížových vazeb (cross-link), které vedou ke stabilizaci HA s vysokou MW, což zabezpečuje jejich vysokou viskozitu i delší setrvání v kloubu (3).

Způsob přípravy	Modifikace molekuly	Molekulová hmotnost (přípravek)
Extrakce	Bez modifikace	Nízká (Hyalgan, Hyalart)
		Střední (Artz, Go-On, Orthovisc)
	Křížové vazby	Vysoká (Synvisc)
Biotechnologie	Bez modifikace	Středně nízká (Intrigel, Sinovial)
		Středně vysoká (Hyalubrix, Ostenil, Fermathron)
	Křížové vazby	Vysoká (Durolane, Fermathron Plus)

Tabulka 1: Přípravky s obsahem KH (3)

Z analýzy studií vyplývá, že preparáty KH jsou relativně dobře snášeny. Místní reakce se vyskytují ve 2–4 %, což se blíží výskytu po i. a. injekcích fyziologického roztoku. Zahrnují bolesti kloubu, otok nebo výpotek. Většinou jsou krátkodobé a rychle odeznívají. Riziko septického kloubu je při správné technice minimální.

ČRS doporučuje aplikaci kyseliny hyaluronové u pacientů s bolestivou OA kolenních kloubů, u kterých selhala nebo byla kontraindikována léčba nesteroidními antirevmatiky, což je formulace identická pro FDA.

KH se aplikuje v sériích 3–5 injekcí po týdenních intervalech, což platí pro preparáty s nízkou molekulovou hmotností. Vysokomolekulární preparáty se většinou aplikují ve 3 injekcích. Nověji bylo prokázáno, že i jedna injekce vysokomolekulárního preparátu KH je účinná (1).

Doporučení ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) z roku 2014 uvádí intraartikulární použití kyseliny hyaluronové jako další krok při nedostatečné léčbě (nebo kontraindikaci léčby) paracetamolem, nesteroidními antiflogistiky, případně lokálním kapsaicinem a SYSADOA v kombinaci s fyzikální léčbou, a to na stejné úrovni jako intraartikulární podání kortikosteroidů (4).

Doporučení EULAR (The European League Against Rheumatism) uvádí ve svých doporučených postupech v roce 2003 intraartikulární aplikaci KH jako jednu z možností ovlivnění bolesti i funkčnosti kolenního kloubu postiženého osteoartrózou na stejné úrovni jako použití SYSADOA. Doporučení uvádí jako nevýhodu nutnost 3-5 injekcí, což neúměrně zvyšuje náklady (5).

Dle OARSI (Osteoarthritis Research Society International) je intraartikulární použití KH nejisté (6).

Použití KH není doporučováno v guidelines AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) z důvodu nedostatku kvalitních studií (7). Tato doporučení byla však vydána v roce 2013 a je známo, že klinická účinnost přípravku Durolane byla prokázána řadou dvojité zaslepených studií (8).

## Hodnocení intervence DUROLANE®

### Obsah

Každý ml obsahuje stabilizovanou kyselinu hyaluronovou - 20 mg.

### Popis

Přípravek DUROLANE® je určen k použití v intraartikulární injekci pro symptomatickou léčbu mírné až středně závažné osteoartrózy kolene nebo kyčle. Přípravek DUROLANE® je dále určen k použití intraartikulární injekci pro symptomatickou léčbu mírné až středně závažné osteoartrózy indikovaných synoviálních kloubů a při bolesti po artroskopických zákrocích. Injekci smí aplikovat pouze aprobovaný lékař nebo se musí podávat v souladu s platnými místními předpisy.

DUROLANE® obsahuje 20mg/ml stabilizované kyseliny hyaluronové ne zvířecího původu v pufovaném fyziologickém roztoku chloridu sodného o pH 7. DUROLANE® je sterilní, průhledný viskoelastický gel, který se dodává ve skleněné injekční stříkačce o obsahu 3 ml. Tento produkt je určen pouze k jednorázovému použití.

Kyselina hyaluronová je identická ve všech živých organizmech. Je to přírodní polysacharid, který se nachází ve všech tkáních těla, přičemž obzvláště vysoké koncentrace jsou v synoviální tekutině a kůži. Přípravek DUROLANE® se skládá z biosynteticky vyrobené kyseliny hyaluronové, která byla purifikována a stabilizována. Tělo se zbavuje přípravku DUROLANE® stejnou metabolickou cestou, jakou se zbavuje endogenní kyseliny hyaluronové.

### Mechanismus účinku

Kyselina hyaluronová přítomná v těle je přirozenou součástí synoviální tekutiny a v kloubech působí jednak jako lubrikant chrupavek a vazů a také jako tlumič otřesů. Injekce kyseliny hyaluronové do kloubu k obnovení viskozity a elasticity mohou pomoci snížit bolestivost a zlepšit mobilitu kloubu.

### Dávkování

Přípravek DUROLANE® je jednoinjekční, jednodávkový preparát a injekce se smí aplikovat pouze jednou za léčebný cyklus. Doporučená dávka je 3 ml na jeden kolenní, kyčelní nebo ramenní kloub. Doporučená dávka je 1-2 ml pro středně velké klouby (např. loketní a hlezenní) a přibližně 1 ml pro malé synoviální klouby (např. palcové).

### Indikace

1. Symptomatická léčba lehké až středně těžké osteoartrózy kolene nebo kyčle.
2. Přípravek DUROLANE® je navíc schválen pro symptomatickou léčbu v souvislosti s mírnou až středně závažnou osteoartritickou bolestí kotníku, ramene, lokte, zápěstí, a prstů na ruku i nohou.
3. Přípravek DUROLANE je také indikován u pacientů s osteoartrózou v případě bolesti po artroskopii během tří měsíců po zákroku.

### Nežádoucí příhody

Většina hlášených nežádoucích účinků v klinických studiích ohledně kolene a kyčle byla popisována jako přechodná bolest, otok anebo ztuhnutí omezené na daný kloub. Tyto nežádoucí účinky byly lehké nebo střední intenzity a jen příležitostně vyžadovaly léčbu analgetiky nebo nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky (NSAID).

Aplikace jiných přípravků s kyselinou hyaluronovou v jiných kloubech nevykazovala žádné další jedinečné nežádoucí účinky.

Žádné další hlášené nežádoucí účinky nebyly hodnoceny jako akutní zánětlivá artritida ani alergické reakce a nevyžadovaly lékařskou péči ve formě chirurgického zákroku ani podání systemických nebo intraartikulárních steroidů či antibiotik.

## Komparátor

Vzhledem k tomu, že dřívější skupina zdravotnické prostředky třídy III s obsahem HA byla v novém kategorizačním stromu zařazena do skupiny 11 (nekategorizované zdravotnické prostředky), předpokládáme pro účely této analýzy, že budou tyto přípravky vyřazeny z úhrad. Proto byl jako komparátor zvolen LP Hyalgan, jako jediný zástupce léčivých přípravků s obsahem kyseliny hyaluronové určených k intraartikulární léčbě.

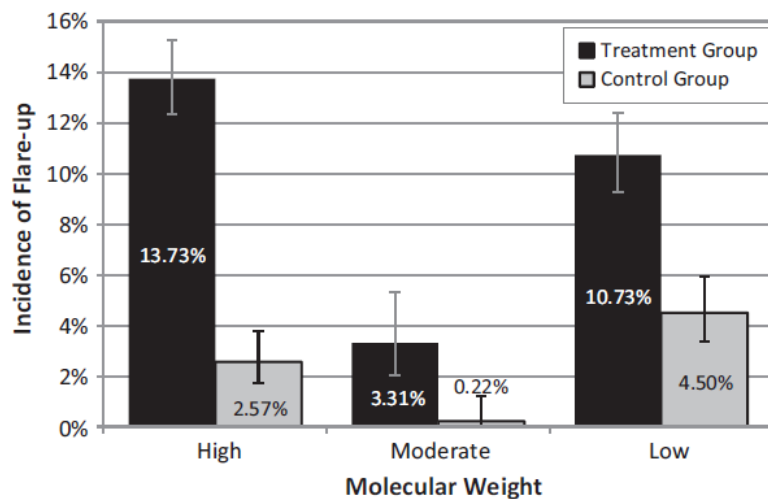
Tabulka 2: Parametry srovnávané intervence a komparátoru

parametr	LP Hyalgan	ZP Durolane
obsah LL	natrii hyaluronas 20 mg ve 2ml	stabilizovaná KH 20 mg v 1ml
dávkování	1 injekce 1x týdně, po dobu pěti týdnů. Terapii je možné opakovat, ne však dříve než po šesti měsících.	Doporučená dávka je 3 ml na jeden kolenní, kyčelní nebo ramenní kloub.  Hrazena je 1 aplikace za 6 měsíců.
molekulová hmotnost	500–730 kDa	10 <sup>10</sup> kDa
způsob přípravy LL	extrakce z kohoutích hřebínků	biosyntéza bakteriemi rodu Streptococcus  technologie NASHA (Non-Animal Stabilised Hyaluronic Acid = neživočišného původu)
maximální úhrada ze zdravotního pojištění	785,14 Kč tj. 5 injekcí = 3 925,7	1 535,80 Kč

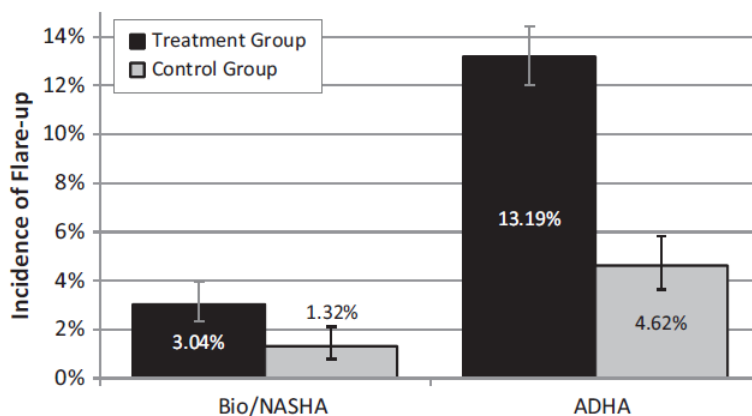
indikace	Léčba primární osteoartrózy nebo sekundární posttraumatické osteoartrózy (zejména gonartrózy).	<b>Symptomatická léčba lehké až středně těžké osteoartrózy kolene</b> nebo kyčle. Přípravek DUROLANE® je navíc schválen pro symptomatickou léčbu v souvislosti s mírnou až středně závažnou osteoartritickou bolestí kotníku, ramene, lokte, zápěstí, a prstů na ruce i nohou. Přípravek DUROLANE je také indikován u pacientů s osteoartrózou v případě bolesti po artroskopii během tří měsíců po zákroku.
podmínky úhrady	A,E/ORT, REV (revmatologie, dětská revmatologie ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, traumatologie)  Kyselina hyaluronová je hrazena jako součást léčby <b>primární osteoartrózy kolenních kloubů</b> , rentgenologicky II. a III. stádium dle Kellgrena, při pravidelných bolestech větší intenzity, které nelze dostatečně tlumit p.o. podávanými analgetiky a nesteroidními antirevmatiky, nebo u pacientů, u kterých je léčba p.o. podávanými analgetiky a nesteroidními antirevmatiky kontraindikována.	<b>Symptomatická léčba lehké až středně těžké osteoartrózy kolene.</b>

## Klinické studie srovnávající účinnost

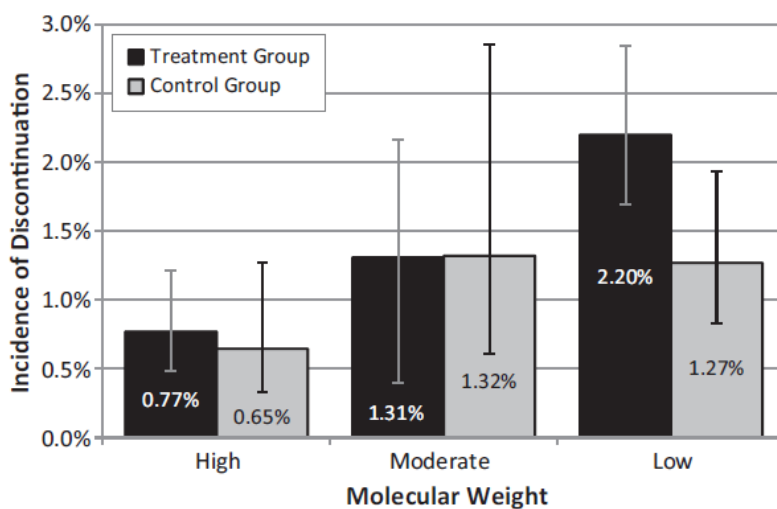
**Altman a kolektiv (9) provedli v roce 2015** metaanalýzu 68 studií za účelem srovnání preparátů obsahujících KH dle molekulové hmotnosti, plus srovnání přípravků dle způsobu získání KH. Přípravky s průměrnou molekulovou hmotností >3000 kDa dosahovaly vyšší účinnosti než přípravky s molekulovou hmotností <3000 kDa. Zároveň bylo u těchto přípravků zaznamenáno menší riziko ukončení terapie z důvodu nežádoucích účinků než u přípravků s molekulovou hmotností <1500 kDa, přičemž riziko ukončení terapie bylo obdobné u KH vyráběné biosynteticky a KH získávané extrakcí z kohoutích hřebínků. Molekulová hmotnost neměla významný vliv na výskyt výpotků, přičemž preparáty získávané biosynteticky uvádí prokazatelně nižší riziko výskytu výpotků a zároveň nižší incidenci akutních vzplanutí v místě vpichu.



Obrázek 3: Riziko vzplanutí v místě vpichu dle molekulové hmotnosti (High >3000 kDa (DUROLANE®); low <1500 kDa; moderate 1500-3000 kDa)

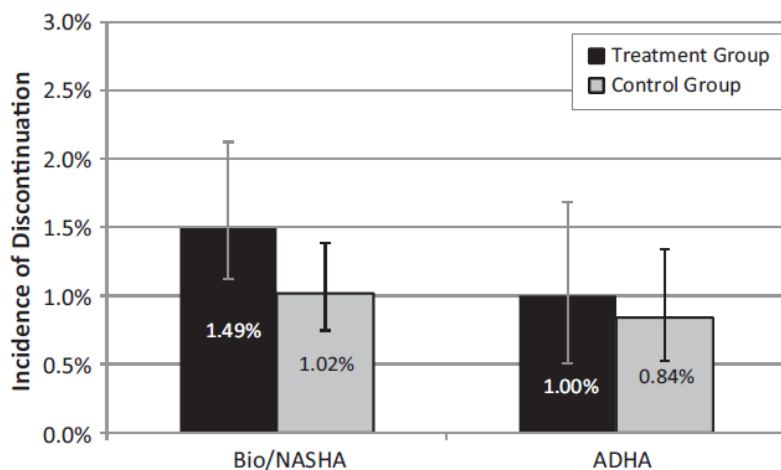


Obrázek 4: Riziko vzplanutí v místě vpichu dle způsobu získání KH (Bio=biosyntetická, NASHA=neživočišného původu (DUROLANE®), ADHA=extrahovaná)

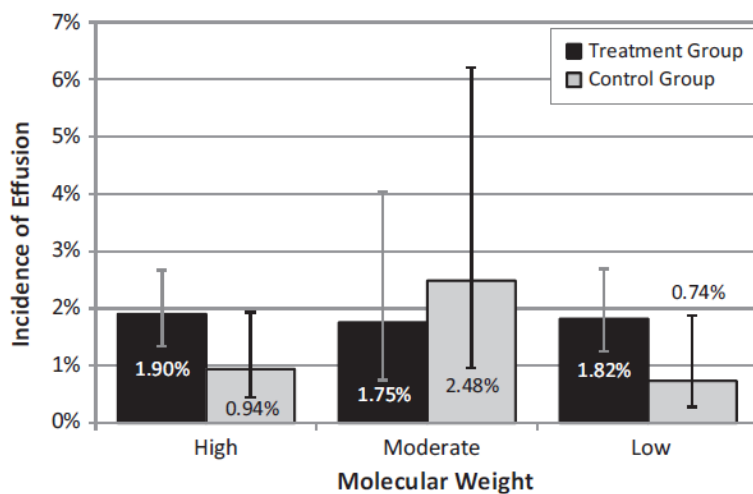


Obrázek 5: Riziko ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků dle molekulové hmotnosti (High >3000 kDa (DUROLANE®); low <1500 kDa; moderate 1500-3000 kDa)

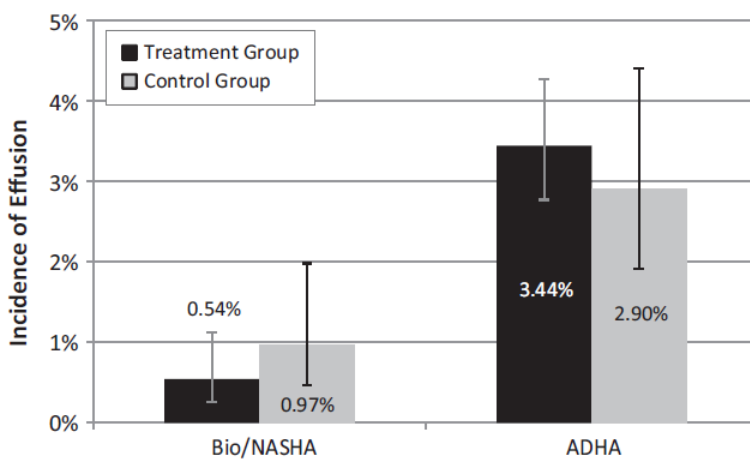




Obrázek 6: Riziko ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků dle způsobu získání KH (Bio=biosyntetická, NASHA=neživočišného původu (DUROLANE®), ADHA=extrahovaná)



Obrázek 7: Riziko vzniku výpotku dle molekulové hmotnosti (High >3000 kDa (DUROLANE®); low <1500 kDa; moderate 1500-3000 kDa)



Obrázek 8: Riziko vzniku výpotku dle způsobu získání KH (Bio=biosyntetická, NASHA=neživočišného původu (DUROLANE®), ADHA=extrahovaná)

- **Z této metaanalýzy lze odvodit vyšší účinnost ZP Durolane na základě vyšší molekulové hmotnosti a vyšší bezpečnost léčby ZP Durolane, ve kterém je KH připravována metodou NASHA.**

Trojan a kolektiv pod hlavičkou americké společnosti **The American Medical Society for Sport Medicine (AMSSM)** provedli v roce 2016 síťovou metaanalýzu za účelem srovnání intraartikulárního podání LWKH a HWKH a intraartikulárního podání kortikoidů a placebo. Výsledky mimo jiné uvádí obdobnou délku trvání účinku (26 týdnů) po použití 1 injekce ZP Durolane (studie Altman, 2004) a 5 injekcí LP Hyalgan (studie Huang, 2011) u obdobné populace (průměrný věk 63,1 vs. 65 let, BMI 29,9 vs. 25,6).

Study	Sample Size	Mean Age	% Female	Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
Altman et al	346	63.1	46 vs 64	29.9	
Huang et al	200	65	76	25.6	

Study	Severity	Product	Control	No. Injections	Duration
Altman et al	K-L II-IV	NASHA (Durolane)	Saline	1	26 wk
Huang et al	K-L II-III	Hyalgan	Saline	5	26 wk

*Obrázek 9: Srovnání délky účinku*

- **Výše uvedené srovnání potvrzuje srovnatelnou délku účinku 1 injekce ZP Durolane a 5 injekcí LP Hyalgan.**

Přímé srovnání ZP Durolane s přípravkem obsahujícím hylauronan sodný bylo provedeno v multicentrické randomizované dvojité zaslepené studii **Zhang, 2015** (10). Komparátorem pro ZP Durolane byl přípravek Artz (obchodovaný i pod názvy Artzal nebo Supartz). Jedná se o přípravek s vysokomolekulárním (620 – 1 170 kDa) hyaluronátem extrahovaným z kohoutích hřebínků (11). Polovina pacientů dostávala 3 ml přípravku Durolane v týdnu 0 plus 4 falešné aplikace, druhá polovina 2,5 ml přípravku Artz v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4. Hodnoceno bylo primárně bolestivé skóre dle WOMAC (Western Ontario and McMaster University) v týdnech 0, 6, 10, 14, 18, a 26. Dále byla hodnocena fyzická funkce, ztuhlost kolene a obecné sebeposouzení stavu ve stejných týdnech. Účinnost léčby v obou ramenech byla více než 90 %, v žádném z hodnocených parametrů nebyl prokázán signifikantní rozdíl v účinnosti, viz tabulka:

	Change from baseline		Treatment-related difference (Durolane – Artz)
	Artz (5 × 2.5 ml) (n = 158)	Durolane (1 × 3 ml, 4 × sham) (n = 161)	
<b>Pain<sup>a</sup></b>			
Week 18			
LSM (95% CI)	–5.87 (–6.23; –5.52)	–5.97 (–6.32; –5.61)	–0.09 (–0.58; 0.39)
P value	<0.0001	<0.0001	0.7034
Week 26			
LSM (95% CI)	–6.05 (–6.39; –5.71)	–6.15 (–6.49; –5.81)	–0.10 (–0.56; 0.37)
P value	<0.0001	<0.0001	0.6783
<b>Physical function<sup>a</sup></b>			
Week 18			
LSM (95% CI)	–12.10 (–12.95; –11.26)	–12.75 (–13.60; –11.91)	–0.65 (–1.81; 0.51)
P value	<0.0001	<0.0001	0.2718
Week 26			
LSM (95% CI)	–12.58 (–13.39; –11.77)	–13.16 (–13.97; –12.35)	–0.58 (–1.69; 0.53)
P value	<0.0001	<0.0001	0.3054
<b>Global evaluation<sup>b</sup></b>			
Week 18			
LSM (95% CI)	2.55 (2.33; 2.77)	2.70 (2.48; 2.92)	0.15 (–0.15; 0.45)
P value	<0.0001	<0.0001	0.3319
Week 26			
LSM (95% CI)	2.67 (2.45; 2.88)	2.81 (2.59; 3.02)	0.14 (–0.16; 0.43)
P value	<0.0001	<0.0001	0.3583
<b>Knee stiffness<sup>a</sup></b>			
Week 18			
LSM (95% CI)	–1.73 (–1.87; –1.59)	–1.87 (–2.00; –1.73)	–0.14 (–0.33; 0.05)
P value	<0.0001	<0.0001	0.1602
Week 26			
LSM (95% CI)	–1.80 (–1.93; –1.67)	–1.95 (–2.08; –1.82)	–0.15 (–0.33; 0.03)
P value	<0.0001	<0.0001	0.1012

Durolane from Q-med AB (Sweden) and Artz from Seikagaku Corporation (Japan). CI, confidence interval; LSM, ??? <sup>a</sup>A negative change from baseline is an improvement.  
<sup>b</sup>A positive change from baseline is an improvement.

Obrázek 10: Změna hodnocených proměnných v týdnech 18 a 26 (10)

Nežádoucí účinky spojené s léčbou byly pozorovány u 9,8 % pacientů (17/174) léčených přípravkem Artz a 13,1 % pacientů (23/175) léčených přípravkem Durolane:

Adverse event category	Artz (5 × 2.5 ml) (n = 174)	Durolane (1 × 3 ml, 4 × sham) (n = 175)
Patients with at least one treatment-emergent adverse event	74 (42.5%)	83 (47.4%)
Treatment-related adverse event	17 (9.8%)	23 (13.1%)
Treatment adjustment	1 (0.6%)	0
Treatment permanent stop	1 (0.6%)	0
Important <sup>a</sup>	2 (1.1%)	0
Severe	8 (4.6%)	6 (3.4%)
Serious <sup>b</sup>	6 (3.4%)	3 (1.7%)
All treatment-related adverse events <sup>c</sup>	17 (9.8%)	23 (13.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (9.2%)	18 (10.3%)
Arthralgia	13 (7.5%)	15 (8.6%)
Joint swelling	3 (1.7%)	3 (1.7%)
Arthropathy	0	1 (0.6%)
Epicondylitis	1 (0.6%)	0
Joint effusion	0	1 (0.6%)
Limb discomfort	1 (0.6%)	0
Muscular weakness	0	1 (0.6%)
Musculoskeletal discomfort	0	1 (0.6%)
Myalgia	1 (0.6%)	0
Pain in extremity	0	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.6%)
Erythema	0	1 (0.6%)

Obrázek 11: Nežádoucí účinky spojené s léčbou

- **Přímé srovnání aplikace 1 injekce ZP Durolane a 5 injekcí přípravku obsahujícího hyaluronan sodný neprokázalo rozdíl v účinnosti nebo bezpečnosti léčby.**

## Závěr

Ačkoliv bylo provedeno více metaanalýz srovnávajících účinnost přípravků obsahujících KH určenou pro intraartikulární podání, výsledky byly vždy prezentovány pro KH obecně bez rozlišení jednotlivých přípravků. Vzhledem k tomu, že v metaanalýze Altman, 2015 byly výsledky prezentovány odděleně pro skupiny KH o molekulové hmotnosti do 1500 kDa, 1500-3000 kDa a nad 3000 kDa, lze z této metaanalýzy usuzovat vyšší účinnost ZP Durolane. Rozdíly v jejich bezpečnosti jsou pak dané odlišným způsobem získání KH. Nepřímé srovnání 1 injekce ZP Durolane a 5 injekcí LP Hyalgan neprokázalo rozdíl v délce přetrvání účinku. Přímé srovnání účinnosti 1 injekce ZP Durolane a 5 injekcí vysokomolekulárního hyaluronanu sodného neprokázalo signifikantní rozdíl v účinnosti či bezpečnosti. Vzhledem k tomu, že přímé srovnání LP Hyalgan a ZP Durolane neexistuje, lze z výše uvedeného usuzovat minimálně stejnou účinnost a obdobou bezpečnost LP Hyalgan a ZP Durolane.

## Hodnocení nákladové efektivity

Dle dostupných důkazů nebyl mezi srovnávanými přípravky nalezen klinicky významný rozdíl v účinnosti ani bezpečnosti a analýza nákladové efektivity byla pojata jako analýza minimalizace nákladů (CMA).

Analýza je zpracována z pohledu plátce.

### Náklady:

Jedinými uvažovanými náklady jsou náklady na přípravek a na podání.

Intraartikulární podání je dle vyhlášky č. 134/1998 Sb. vykazováno výkonem:

kód	název	odbornost/minutová režijní sazba	čas	body
66949	PUNKCE KLOUBNÍ S APLIKACÍ LÉČIVA	606/3,74	15	109

Náklady na 1 podání jsou tedy rovny 165 Kč.

Náklady na 1 léčebný cyklus, tedy 5 podání LP Hyalgan a 1 podání ZP Durolane jsou následující:

	LP Hyalgan	ZP Durolane
náklady na přípravek	5 x 785,14 = 3 925,7 Kč	1 535,80 Kč
náklady na podání	5 x 165 = 825 Kč	165
náklady celkem	4 750,7 Kč	1 700,8 Kč

*Tabulka 3: Charakteristika analýzy nákladové efektivity*

Perspektiva	Plátce (zdravotní pojišťovna)
Typ analýzy	CMA
Cílová populace	pacienti s lehkou až středně těžkou primární osteoartrózou kolene (stupeň II-III dle Kelgrena)
Komparátor	LP Hyalgan
Náklady	LP Hyalgan: 4 750,7 Kč/léčebný cyklus ZP Durolane: 1 700,8 Kč/léčebný cyklus

**Závěr:**

Náklady na léčebný cyklus ZP Durolane jsou nižší než náklady na léčebný cyklus LP Hyalgan. Přípravek Durolane tak při stejných klinických výsledcích z hlediska plátce generuje nižší náklady a lze jej tak považovat za nákladově efektivní.

## Hodnocení dopadu do rozpočtu

Vzhledem ke srovnatelné účinnosti i bezpečnosti ZP Durolane lze předpokládat, že skupina pacientů léčených ZP Durolane bude pouze podmnožinou pacientů doposud léčených LP Hyalgan. Výsledný dopad do rozpočtu tedy bude negativní.

V případě, že ZP Durolane nebude přiznána úhrada ze zdravotního pojištění, lze předpokládat, že počet pacientů indikovaných k léčbě ZP Durolane navýší celkový počet pacientů léčených LP Hyalgan. Dle Hlášení dodávek distribuovaných humánních léčivých přípravků (DIS-13) je počet pacientů léčených LP Hyalgan konstantní a pohybuje se v průměru kolem 400 pacientů měsíčně, tj. 4800 pacientů ročně.

Počet pacientů léčených ZP Durolane dosáhl na konci prvního roku po uvedení na trh přibližně 1000 pacientů za měsíc, proto pro zjednodušení uvádíme v ilustračním dopadu do rozpočtu konstantní počet 12 000 pacientů za rok v následujících 5 letech.

Náklady na léčebný cyklus 1 pacienta jsou podrobně rozepsány v kapitole Hodnocení nákladové efektivity.

Dopad do rozpočtu v případě přiznání nebo nepřiznání úhrady ZP Durolane uvádí následující tabulka:

Tabulka 4: Dopad do rozpočtu veřejného zdravotního pojištění

bez přiznání úhrady ZP Durolane					
rok	1	2	3	4	5
počet pacientů léčených LP Hyalgan	16 800	16 800	16 800	16 800	16 800
náklady na léčbu	79 811 760	79 811 760	79 811 760	79 811 760	79 811 760
po přiznání úhrady ZP Durolane					
rok	1	2	3	4	5
počet pacientů léčených LP Hyalgan	4800	4800	4800	4800	4800
počet pacientů léčených ZP Durolane	12000	12000	12000	12000	12000
náklady na léčbu LP Hyalgan	22 803 360	22 803 360	22 803 360	22 803 360	22 803 360
náklady na léčbu ZP Durolane	20 409 600	20 409 600	20 409 600	20 409 600	20 409 600
náklady celkem	43 212 960	43 212 960	43 212 960	43 212 960	43 212 960
<b>dopad do rozpočtu</b>	<b>-36 598 800</b>	<b>-36 598 800</b>	<b>-36 598 800</b>	<b>-36 598 800</b>	<b>-36 598 800</b>

#### Závěr:

V případě, že nebude ZP Durolane přiznána úhrada ze zdravotního pojištění, budou roční náklady na léčbu osteoartrózy kolene prostřednictvím intraartikulárně podávané kyseliny hyaluronové činit téměř 80 mil. Kč. V případě, že bude ZP Durolane přiznána úhrada, budou tyto roční náklady činit přes 43 mil. Kč. Stanovení úhrady ZP Durolane tak generuje roční úsporu přes 36 mil. Kč.

#### Citovaná literatura

1. **Pavelka, K.** Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů. *Revmatologický ústav Praha*. 2012.
2. **Dijk, C. N. van.** But it does work (and we know that it does)... *Journal of ISAKOS*. 2018.
3. **Frei, R.** Viskosuplementace v léčbě osteoartrózy. *Farmakoterapie v praxi*. 2014.
4. **Bruyère, O., et al.** An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014.
5. **Jordan, K. M., et al.** EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003.
6. **McAlindon, T. E., et al.** OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014.
7. **AAOS.** Treatment of Osteoarthritis of the Knee. 2013.
8. **Bioventus.** Key Clinical & Pre-clinical Resource Guide. 2015.
9. **Altman, R. D., et al.** Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis off the Knee. *The American Journal of Sports Medicine*. 2015.
10. **Zhang, H., 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 Research & Therapy*. 2015.
11. <https://www.rxlist.com/supartz-fx-drug.htm>. online 22.2.2019.

- 12. Maheu, E., et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018.**
- 13. Hochberg, M. C., et al. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*. 2012.**
- 14. NICE. Management of osteoarthritis. 2019.**