

HiLow - viskosuplementační kloubní přípravek

3,2 % - 16 mg (H-HA) + 16 mg (L-HA)/1 ml

3,2 % - 32 mg (H-HA) + 32 mg (L-HA)/2 ml

pro intraartikulární použití

S následujícími názvy:

Sinovial HL

Intragel HL

Yaral HL

ZPRÁVA O KLINICKÉM HODNOCENÍ

podle MEDDEV 2.7.1:2016

a MEDDEV 2.12-2:2012

**v souladu se směrnicí 93/42/EHS ve znění směrnice
2007/47/ES**

1 SOUHRN

Osteoartróza (OA), nejběžnější muskuloskeletální postižení, je dlouhodobé chronické onemocnění zahrnující ztenčování chrupavky v kloubech, které vede k tření kostí, vzniku ztuhlosti, bolesti a zhoršenému pohybu. OA souvisí s věkem, ale je spojena s řadou modifikovatelných i nemodifikovatelných rizikových faktorů, včetně obezity, nedostatku pohybu, genetické predispozice, hustoty kostí, pracovního úrazu, traumatu a pohlaví.

Osteoartróza je hlavní příčinou invalidity u starší populace na celém světě, zejména ve vyspělých zemích. Prevalence OA roste a její nárůst bude pokračovat s tím, jak se zvyšuje počet obyvatel, populace stárne a podléhá takovým rizikovým faktorům, jako je epidemie obezity. Protože OA způsobuje bolest a zhoršuje funkčnost pacienta, představuje velkou zátěž pro jednotlivce, komunity, zdravotnické systémy a systémy sociální péče.

Současná strategie léčby spočívá hlavně v paliativní léčbě bolesti, protože na trhu existuje několik léků, které u pacientů s OA zmírňují bolest a zlepšují funkci. Bylo prokázáno, že v těžkých případech je účinná kloubní náhrada pro zmírnění bolesti a invalidizujících důsledků nemoci, ale vysoké náklady a nutnost využití vyspělých zdrojů znamená, že tyto postupy nejsou v mnoha zemích na světě dostupné. V současné době nejsou k dispozici žádné způsoby léčby, které by mohly zvrátit nebo zastavit progresi osteoartrózy; jsou zapotřebí rozsáhlejší studie, aby vyhodnotily klinickou a nákladovou efektivitu několika terapií, jež se ve studiích na zvířatech ukázaly jako slibné.

Dalším zásadním aspektem léčby osteoartrózy, který vyžaduje další výzkum, jsou diagnostické techniky. Současné metody klinické diagnózy a rentgenové vyšetření nejsou dostatečně přesné, aby mohly účinně měřit stav a průběh onemocnění, což působí vážné obtíže při hodnocení dopadu rizikových faktorů i účinnosti potenciální terapie. Neexistence spolehlivých biomarkerů omezuje farmaceutický vývoj a klinické monitorování.

Neoperační přístup k léčbě symptomů osteoartrózy spočívá v použití lubrikačních injekcí. Intraartikulární injekce kyseliny hyaluronové, známé také jako viskosuplementace, běžně používají ortopedové k léčbě osteoartrózy a podle několika klinických studií jsou účinné. Dva nejběžnější typy injekcí do kolenního kloubu na OA jsou kortikosteroidy a kyselina hyaluronová. Kyselina hyaluronová (HA) je přirozeně se vyskytující glykosaminoglykan a složka synoviální tekutiny (SF) a matrix chrupavky. Předpokládá se, že intraartikulární injekce kyseliny hyaluronové obnovují normální viskoelastické vlastnosti patologicky pozměněné synoviální tekutiny, čímž se vysvětluje název tohoto postupu: „viskosuplementace“. Rovněž se předpokládá, že kyselina hyaluronová dočasně obnovuje lubrikační účinky synoviální tekutiny a její schopnost tlumit nárazy. Několik studií navíc naznačuje, že viskosuplementy mají také další účinky, jako je ochrana proti erozi chrupavky a podpora nitrokloubní produkce kyseliny hyaluronové.

„HiLow - viskosuplementační kloubní přípravek“ je indikován na bolest nebo sníženou pohyblivost kloubů v důsledku degenerativních onemocnění, posttraumatických onemocnění nebo změn kloubů a šlach. Nahrazuje synoviální tekutinu a umožňuje obnovení fyziologických a reologických vlastností kloubů postižených artrózou. Přirozenou obnovou viskoelastických vlastností synoviální tekutiny *„HiLow - viskosuplementační kloubní přípravek“* rychle snižuje bolest a obnovuje pohyblivost kloubu a šlach, přičemž působí pouze na úrovni kloubu, do kterého je prostředek injikován, aniž by působil systémově. Díky zvláštnímu patentovanému provedení roztoku řetězce kyseliny hyaluronové s vysokou molekulovou hmotností (H-HA) a nízkou molekulovou hmotností (L-HA) obsažené v tomto zdravotnickém prostředku spolu vzájemně reagují a dávají tomuto prostředku jedinečné reologické charakteristiky, což umožňuje podávání vyšších koncentrací kyseliny hyaluronové na stejné úrovni viskozity.

Zpráva o klinickém hodnocení**podle MEDDEV 2.7.1: 2016 Rev.4 a MEDDEV 2.12-2: 2012 Rev.2**

Kyselina hyaluronová s vysokou a nízkou molekulovou hmotností obsažená v tomto prostředku se vyrábí biosyntézou z přírodního substrátu, bez dalších chemických transformací, takže má vynikající biokompatibilitu a při injekci do kloubů umožňuje přirozené obnovení viskoelastických vlastností synoviální tekutiny.

Klinické studie uvedené v této zprávě o klinickém hodnocení podporují účinnost a bezpečnost viskosuplementace na bázi kyseliny hyaluronové, např. pomocí prostředku "*HiLow - viskosuplementační kloubní přípravek*".

Filardo *et al.* ukázali, že plazma bohatá na destičky (PRP) nepřináší větší klinické zlepšení oproti kyselině hyaluronové, a proto by neměla být upřednostňována před viskousuplementací jako injekční léčba pacientů postižených degenerací kolenní chrupavky a osteoartrózou.

Giarratana *et al.* prokázali, že přípravek Crodrotide byl při snižování příznaků OA kolena stejně účinný jako Hyalubrix, ale vykazoval dřívější odpověď při mírnění bolesti, a může být proto považován za platnou alternativu k použití kyseliny hyaluronové při léčbě OA, přičemž nemá nežádoucí účinky NSAID a nitrokloubních kortikosteroidů.

Zoboli *et al.* dospěli k závěru, že mezi jednorázovou aplikací 6 ml hyaluronátu sodného a klasickou aplikací se třemi týdenními injekcemi není žádný statistický rozdíl. Statisticky významné zlepšení u základní bolesti (bolest podle indexu WOMAC a VAS) však vykazoval pouze klasický režim.

Juni *et al.* srovnávali viskosuplementaci hylanu a kyseliny hyaluronové, přičemž dosáhli mírných rozdílů mezi oběma skupinami, pokud jde o bezpečnost a účinnost.

Petrella *et al.* prokázali, že kombinace kyseliny hyaluronové s různou molekulovou hmotností může být dlouhodobě výhodná, zejména u aktivních pacientů s osteoartrózou.

Roux *et al.* ukázali, že intraartikulární injekce hyaluronátu sodného do karpometakarpálního kloubu u OA mohou být účinné proti bolesti a omezení funkčnosti při osteoartróze.

Berenbaum *et al.* dospěli k závěru, že při symptomech OA kolenního kloubu může být třítydenní léčba injekcemi kyseliny hyaluronové se střední molekulovou hmotností lepší než injekce kyseliny hyaluronové s nízkou molekulovou hmotností, a to na dobu 6 měsíců s podobným bezpečnostním profilem.

Atay *et al.* nezjistili žádné rozdíly mezi dvěma viskosuplementacemi kyseliny hyaluronové, jednou složenou z nízkomolekulární kyseliny hyaluronové a druhou s vysokou molekulovou hmotností kyseliny hyaluronové.

Lucas a kol. zkoumali účinnost viskosuplementací a zjistili významný pozitivní účinek u léčených pacientů.

Kon *et al.* zjistili, že injekce PRP vykazovaly vyšší a delší účinnost než injekce kyseliny hyaluronové při snižování bolesti a symptomů a při obnově funkce kloubu.

Diracoglu *et al.* ukázali, že intraartikulární injekce hyaluronanu u pacientů s OA kolene vedla ke krátkodobému zvýšení propriocepce a isokinetické svalové síly a také k významnému zlepšení funkčního stavu pacientů.

Carpenter *et al.* zjistili, že viskosuplementace v kombinaci s artroskopií může být výhodnější než artroskopie samotná.

Zpráva o klinickém hodnocení**podle MEDDEV 2.7.1: 2016 Rev.4 a MEDDEV 2.12-2: 2012 Rev.2**

Conrozier *et al.* dospěli k závěru, že jediná 6 ml injekce hylanu GF 20 může být stejně účinná a dobře tolerovaná jako 3 x 2 ml v týdenním intervalu.

Borras-Verdera *et al.* hodnotili bezpečnost a účinnost jedné intraartikulární injekce 2% kyseliny hyaluronové + manitolu. Při každé následné návštěvě bylo pozorováno významné snížení bolesti kloubu, ztuhlosti a funkčního postižení ve srovnání s výchozím stavem.

Palmieri *et al.* prokázali, že kyselina hyaluronová - samotná i v kombinaci s klodronátem sodným nebo diklofenakem sodným - vedla k významnému zlepšení průměrného skóre bolesti VAS při sledování po 3 a 6 měsících. Navíc nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky.

Strand *et al.* prokázali, že jednorázová injekce přípravku Gel-200, nového přípravku zesíťované kyseliny hyaluronové, byla dobře tolerována a zmírnila bolest spojenou se symptomatickou OA kolena na 13 týdnů.

Navarro-Sarabia *et al.* porovnávali s placebem účinnost a bezpečnost opakovaných injekcí kyseliny hyaluronové a její účinek na progresi onemocnění po dobu 40 měsíců. Významně více pacientů reagovalo na kyselinu hyaluronovou ve srovnání s placebem ($p = 0,004$). Počet pacientů reagujících na kyselinu hyaluronovou v průběhu studie vzrostl, zatímco u pacientů s placebem ke změně nedošlo. V této studii nebyly zaznamenány žádné problémy s bezpečností.

Munteanu *et al.* nezjistili žádné statisticky významné rozdíly v bolesti chodidel mezi skupinami po 3 měsících. V měření sekundárního výsledku bylo jen málo statisticky významných rozdílů. Celkově se výskyt nežádoucích účinků významně nelišil mezi léčebnou skupinou a skupinou léčenou placebem (fyziologickým roztokem).

Chevalier *et al.* prokázali, že u pacientů s osteoartrózou kolene je jednorázová 6 ml intraartikulární injekce hylanu GF 20 bezpečná a účinná, neboť poskytuje statisticky významnou a klinicky relevantní úlevu od bolesti po dobu 26 týdnů s mírným rozdílem oproti placebo.

Lundsgaard *et al.* zjistili, že se účinky hyaluronátu 2 ml, fyziologického roztoku 20 ml a fyziologického roztoku 2 ml významně nelišily ve snížení bolesti kolene, funkce kolena ani spotřebě analgetik. Všechny výsledky skóre osteoartrózy VAS a KOOS se v průběhu času významně zlepšily ($p < 0,0005$) bez ohledu na intervenční skupinu. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky.

Waddell *et al.* dospěli k závěru, že přítomnost výpotku vyžadujícího aspiraci při zahájení viskosuplementace nemá negativní vliv na účinnost hylanu G-F 20 ani na zvýšení výskytu nežádoucích příhod.

Karalezli *et al.* uvedli, že injekce kyseliny hyaluronové do karpometakarpálního kloubu je tolerovaný postup, ale pacienti si stěžovali na bolest a dyskomfort při injekcích. Bolest ve skupině A byla mnohem větší než ve skupině B. Viskosuplementace jako léčba trapeziometakarpální osteoartrózy je použitelnou možností pro pacienty ve stadiu 3 a 4, pokud nechťejí být operováni. Jedná se o tolerovaný, ale ne bezbolestný zákrok, zejména pokud se provádí bez fluoroskopické kontroly.

Di Sante *et al.* dospěli k závěru, že intraartikulární PRP má okamžitý účinek na bolest, který nebyl při dlouhodobém sledování zachován, zatímco účinky intraartikulární kyseliny hyaluronové byly naopak patrné.

Zpráva o klinickém hodnocení**podle MEDDEV 2.7.1: 2016 Rev.4 a MEDDEV 2.12-2: 2012 Rev.2**

Trueba *et al.* porovnávali injekci kyseliny hyaluronové a kortikosteoridů při OA kolena. Po 12 měsících zjistili významné snížení bolesti a zlepšení funkce ve skupině s kyselinou hyaluronovou ve srovnání s pacienty s betamethasonem (BM).

De Campos *et al.* zjistili, že přidání triamcinolonu k viskosuplementaci kyselinou hyaluronovou nevede u pacientů s OA ke zlepšení klinických výsledků.

Vanelli *et al.* prokázali, že snížení bolesti bylo statisticky významné u pacientů léčených buď intraartikulárními polynukleotidy, nebo hyaluronanem. Nebyly hlášeny žádné významné nežádoucí účinky. Autoři dospěli k závěru, že intraartikulární polynukleotidy mohou být platnou alternativou k tradiční suplementaci hyaluronanu při léčbě OA kolena.

Raman *et al.* dospěli k závěru, že klinická účinnost a celková spokojenost pacientů jsou lepší u pacientů, kteří dostávali přípravek Hylan G-F 20.

Iannitti *et al.* prokázali, že léčba OA kolena zesíťovanou kyselinou hyaluronovou a viskosuplementace kyselinou hyaluronovou vedla po 3 a 6 měsících k významnému zlepšení oproti výchozímu stavu ve všech sledovaných parametrech. Léčba přípravkem Variofill vedla po 6 měsících k vysokému procentnímu zlepšení na vizuální analogové škále bolesti, skóre bolesti podle indexu WOMAC a fyzické aktivity v porovnání s viskosuplementací přípravkem Synvisc.

Rat *et al.* zjistili, že kloubní výpotek i předchozí viskosuplementace by mohly souviset s menším zlepšením kvality života.

Di Martino *et al.* nezjistili žádné statisticky významné rozdíly mezi viskosuplementací kyselinou hyaluronovou a placebem v klinických skóre u jednorázové injekce kyseliny hyaluronové aplikované den po rekonstrukci předního zkříženého vazů (ACL).

Panuccio *et al.* prokázali, že léčebná skupina HA + IA vykazovala pozitivní trend ve srovnání se skupinou léčenou pouze HA u všech pozorovaných proměnných účinnosti, zejména u VAS a spotřeby analgetik.

Van Den Bekerom *et al.* uvedli, že neexistuje žádný významný rozdíl v trvání účinku první infiltrace mezi třemi skupinami. U sledovaného parametru ve studii 46 kyčelních kloubů stále trval pozitivní účinek: 3 roky po viskosuplementaci 51 % pacientů nepodstoupilo totální artroplastiku kyčelního kloubu.

Po posouzení rizik/přínosu s ohledem na zamýšlený účel bylo celkově podle klinického hodnocení vycházejícího z literatury zjištěno, že zdravotnický prostředek „*HiLow - viskosuplementační kloubní přípravek*“ měl při aplikaci pozitivní poměr rizika a přínosu. Všechna rizika uvedená v analýze rizik posoudil tým pro řízení rizik jako přijatelná nebo v maximální možné míře přijatelná.

Navíc i kritické hodnocení údajů získaných z literatury dokazuje, že „*HiLow - viskosuplementační kloubní přípravek*“ dosahuje svého zamýšleného účelu a odpovídá uvedeným informacím o bezpečnosti a funkčnosti v souladu s přílohou X směrnice ES 93/42/EHS a evropským pokynem: MEDDEV 2.7.1 z června 2016.