

Sinovial®

(Sinovial®, Sinovial® One, Sinovial® HL)

PODKLADY PRO STANOVENÍ ÚHRADY ZDRAVOTNICKÉHO
PROSTŘEDKU (VER.2.0)

IBI SPOL S.R.O.

Obsah

Seznam zkratek.....	1
Souhrn předložené evidence.....	3
1. Klinická evidence	4
2. Postavení v klinické praxi	12
3. Ekonomické analýzy	13
Příloha 1.....	21

Seznam zkratek

HA	Hyaluronová kyselina
NSAID	Nesteroidní antirevmatika
OA	Osteoartritida
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities
PP	Per protokol populace (bez závažného porušení protokolu)
ITT	Intention-to-treat populace
NÚ	Nežádoucí účinky
VAS	Vizuální analogová škála
IA-HA	Intraartikulární podání hyaluronové kyseliny
RCT	Randomizovaná, kontrolovaná studie
SMD	Standardised mean difference (rozdíly v průměru v obou skupinách v určitém čase)
TKR	Náhrada kolenního kloubu
kDa	kiloDalton
ČRS	Česká revmatologická společnost
SPC	Souhrn informací o léčivém přípravku
PIL	Příbalový informační leták
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
LP	Léčivý přípravek
CMA	Analýza minimalizace nákladů
SCaÚ	Seznam cen a úhrad
BIA	Analýza dopadu do rozpočtu
MS	Tržní podíl
GR	Růst

Seznam obrázků

Obrázek 1: Consort diagram - Pavelka et al 2011	5
Obrázek 2: Výsledky WOMAC (škála bolesti)	6
Obrázek 3: Srovnání v parametru VAS pro bolest	8
Obrázek 4: Srovnání v parametru WOMAC – skóre bolesti	8
Obrázek 5: Srovnání v parametru WOMAC – funkční skóre	8
Obrázek 6: Výsledky po 3 měsících (parametr redukce bolesti IA-HA vs. placebo)	10
Obrázek 7: Výsledky po 6 měsících (parametr redukce bolesti IA-HA vs. placebo)	10
Obrázek 8: Redukce bolesti (SMD po 3 měsících)	11
Obrázek 9: Zlepšení funkce (SMD po 3 měsících)	11

Seznam tabulek

Tabulka 1: Výsledky studií zahrnutých do publikace Abate et al.	7
Tabulka 2: Doba do TKR.....	12
Tabulka 3: Porovnání Hyalgan vs. Sinovial	13
Tabulka 4: Srovnání nákladů/aplikaci Sinovial vs. Hyalgan	15
Tabulka 5: Srovnání nákladů/aplikaci Sinovial ONE vs. Hyalgan	15
Tabulka 6: Analýza senzitivity (4 a 3 aplikace Hyalgan).....	15
Tabulka 7: CMA Sinovial HL 2 aplikace vs. Hyalgan (5 aplikací)	16
Tabulka 8: Analýza senzitivity: Sinovial HL vs. 4, resp. 3 podání Hyalgan	16
Tabulka 9: Počet balení - vybrané viskoelastózní injekce	17
Tabulka 10: Odhad vývoje trhu 2019-2023	17
Tabulka 11: Projekce trhu a podíly Hyalgan a Sinovial.....	18
Tabulka 12: Náklady na 1 aplikaci	18
Tabulka 13: Stav bez Sinovialu	19
Tabulka 14: Scénář se Sinovial.....	19
Tabulka 15: Výsledná BIA	20
Tabulka 16: BIA - analýza senzitivity.....	20

Souhrn předložené evidence:

Žadatel předkládá žádost o stanovení úhrady zdravotnického prostředku. Přípravky Sinovial (Sinovial®, Sinovial® ONE a Sinovial® HL) jsou v současné době hrazeny. Na základě legislativních změn (zákon č. 282/2018 Sb. a příloha č. 3 k Zákonu č. 48/1997 Sb.) je třeba předložit žádost pro zachování úhrady.

Žadatel v dokumentu předpokládá, že stávající výše úhrady i limitace zůstanou zachovány a v ekonomické části tedy uvažuje:

	Injekce Kč	Limitace
Sinovial	553,15	3x/6M
Sinovial ONE	1 659,44	1x/6M
Sinovial HL	829,72	2x/6M

Žadatel předkládá klinickou evidenci (část 1 žádosti).

Evidence zahrnuje randomizovanou, multicentrickou, multinacionální, dvojitě zaslepenou studii, jejímž hlavním autorem je prof. Pavelka z České republiky. Studie hodnotila přímo účinnost a bezpečnost přípravku Sinovial®. V ní byla prokázána účinnost a bezpečnost po 3 aplikacích, přičemž účinnost přetrvávala i v dalších 6 měsících observace.

Dále je předkládána souhrnná evidence studií (retrospektivních, randomizovaných i observačních), které prokázaly dobrou účinnost a snášenlivost Sinovialu.

Jsou rovněž předkládány další studie, zejména meta-analýzy, týkající se IA aplikace HA do oblasti kolenního kloubu, a to jednorázově i opakovaně.

Část 2 (Postavení v terapii) uvádí mezinárodní a lokální doporučené postupy.

Část 3 (Ekonomické analýzy) je rozdělena na analýzu nákladové efektivity a analýzu dopadu do rozpočtu (BIA).

S ohledem na srovnatelnou účinnost a bezpečnost přípravků Sinovial a hrazeného léčiva Hyalgan byla provedena analýza minimalizace nákladů (CMA). Její výsledky (včetně analýzy senzitivity) ukazují, že přípravky Sinovial jsou z hlediska zdravotního systému náklady šetřící.

V BIA byla potom porovnávána situace bez úhrady Sinovialu a s úhradou Sinovialu v horizontu 5 následujících let. Bylo předpokládáno, že v případě absence Sinovialu jako hrazené alternativy, by pacienti byli léčeni přípravkem Hyalgan. Základní scénář prokázal, že zachování současné úhrady pro přípravky skupiny Sinovial vede k úspoře veřejných prostředků. Výsledky potvrdila i analýza senzitivity, která v drtivé většině provedených modelací potvrdila, že Sinovial je náklady šetřící. Pouze při poklesu úhrady Hyalganu o 30 % (a zachování stávající úhrady Sinovial), dojde k nevýznamnému navýšení veřejných rozpočtů o maximálně 156 tis. Kč v roce 5.

Závěr: Jak klinická evidence, tak i ekonomická data jednoznačně hovoří pro zachování přípravků Sinovial v systému úhrad z veřejného zdravotního pojištění. V případě zrušení úhrady by došlo k jeho náhradě hrazenou, nákladnější alternativou.

1. Klinická evidence

1.1. Gigante A et al. *The role of intra-articular hyaluronan (Sinovial®) in the treatment of osteoarthritis. Rheumatol Int 2011; 31(4): 427-44.*

Přehledná publikace shrnující vlastnosti HA v terapii OA. Publikace se věnuje mechanismu účinku HA, který sice není přesně známý, ale kromě mechanického efektu (lubrikace kloubu, zlepšení viskoelastických vlastností synoviální tekutiny) je předpokládán efekt protizánětlivý, analgetický, anabolický a chondroprotektivní. Vlastnosti HA vedou ke zlepšení funkčnosti kloubu, snížení bolesti a k redukcí disability, což bylo prokázáno v řadě studií (viz dále).

Některé publikace uvádí, že exogenní HA dokonce stimuluje syntézu endogenní HA a tím může navodit reparační procesy v kloubu. Pro tuto skutečnost hovoří i fakt, že efekt exogenní IA-HA přetrvává po dobu několika měsíců, byť poločas IA podané HA je pouze několik dní.

V publikaci jsou uvedeny komerčně dostupné přípravky HA a způsob výroby. Sinovial® je získán biofermentací a následně prochází purifikací. Neobsahuje tedy potenciálně alergizující zvířecí proteiny. Některé další přípravky (např. přípravek Hyalgan, který je registrován jako léčivo a hrazen z veřejných prostředků) získává HA z kohoutích hřebínků a nelze tak zcela vyloučit riziko imunogenicity a tvorby protilátek při opakovaném podání¹.

Publikace rovněž přehledně uvádí molekulární hmotnost jednotlivých komerčně dostupných přípravků, přičemž Sinovial má molekulární hmotnosti 800-1200 kDa, což je porovnatelné např. s výše zmiňovaným Hyalganem (500-730 kDa).

1.2. Pavelka K, Uebelhart D. *Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial®) vs hylan G-F20 (Synvisc®) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. Osteoarthritis and Cartilage 2011; 19:1294-1300*

Registrační číslo studie: NCT00556608

Design studie: multicentrická, multinacionální studie fáze III, dvojitě zaslepená, kontrolovaná, paralelní uspořádání.

Pacienti: Symptomatická osteoartrida – OA (prokázaná rentgenologicky a klinicky) kolene u pacientů ve věku 40-81 let se symptomy trvajících nejméně 3 měsíce. Pacienti buď neodpovídali na léčbu nesteroidními antirevmatiky (NSAID) nebo je netolerovali.

Vstupní a vylučovací kritéria: Pro zařazení do studie bylo požadováno průměrné WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) subskóre bolesti v rozmezí ≥ 40 mm a < 80 mm na VAS (vizuální analogové škále) 100 mm u léčeného kolenního kloubu. Pacienti nemohli být zařazeni z řady důvodů, z nichž nejrelevantnější jsou: předchozí náhrada kolenního kloubu, úraz kolene v posledních 6 měsících, intra-artikulární podání kortikoidů do léčeného kolenního kloubu i neléčeného kloubu, předchozí viskosuplementace a další.

¹ Hamburger MI, Lakhanpal S, Moar PA, Oster D (2003) Intraarticular hyaluronans: a review of product-specific safety profiles. *Semin Arthr Rheum* 32(5):296–309

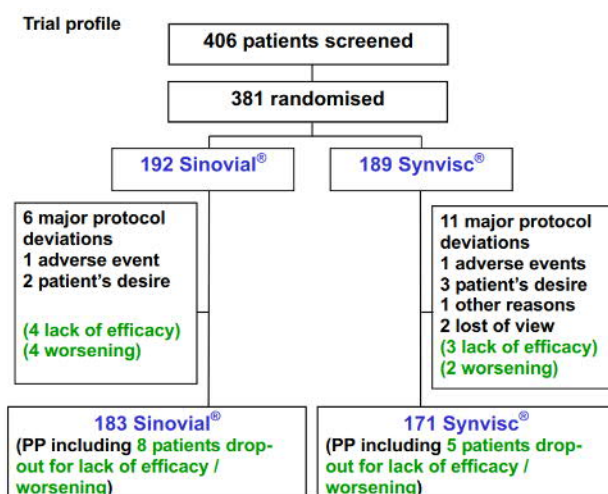
Během studie byla zakázána analgetická medikace (NSAID, opiáty, topická terapie NSAID, intra-arteriální kortikosteroidy) s výjimkou paracetamolu nebo chronicky užívané medikace ve stávající dávce.

Primární cílový parametr ve studii: WOMAC subskóre bolesti v týdnu 26.

Sekundární cílové parametry: Změna WOMAC celkového skóre vs. výchozí hodnota, další WOMAC subskóre, Lequesnův algofunkční index, celkový stav hodnocený pacientem a lékařem. Kalkulován byl rovněž SPID% (Percentage Sum of the Pain Intensity Differences) na základě týdenní změny bolesti v průběhu 6 měsíců sledování a spotřeba paracetamolu.

Počet zařazených: Randomizováno 381 osob (192 Sinovial a 189 Synvisc).

Obrázek 1: Consort diagram – Pavelka et al 2011



Podávaná medikace:

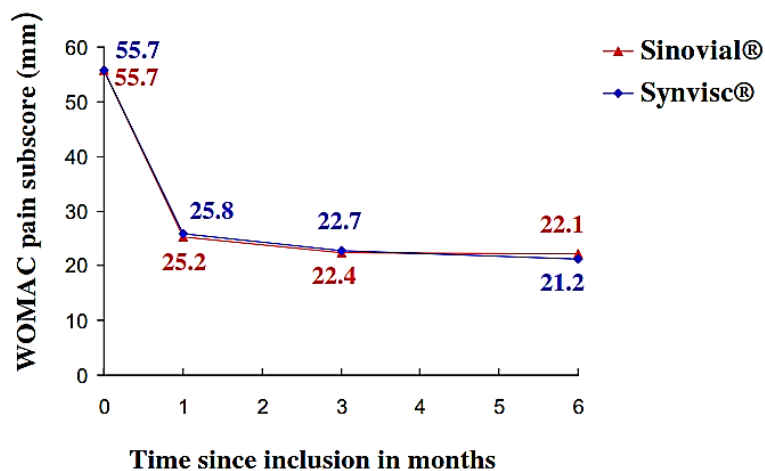
- Sinovial® 0,8 % jednou týdně po dobu 3 týdnů s následnou observací do týdne 26
- Synvisc® 0,8 % jednou týdně po dobu 3 týdnů s následnou observací do týdne 26

Demografické a výchozí parametry: Výchozí a demografické parametry byly u obou skupin obdobné (Table 1; str. 1297 publikace). Výchozí subskóre bolesti bylo v obou skupinách 55 mm, subskóre ztuhlosti 50 mm a celkové skóre 53 mm.

Výsledky primárního cílového parametru – PP populace (Per protokol = populace bez závažného porušení protokolu):

Obrázek 2: Výsledky WOMAC (škála bolesti)

WOMAC pain subscore: PP population



Jak je patrné z obrázku, došlo již po měsíci ke klinicky vysoce významnému zlepšení WOMAC škály bolesti a tento efekt přetrvával po celou následnou dobu observace (do týdne 26). Výsledky v obou skupinách byly porovnatelné. Výsledky sekundárních cílových parametrů kopírovaly výsledek primárního cíle ve studii.

Jak pacienti, tak i lékaři byla terapie (porovnatelně v obou skupinách) pozitivně hodnocena. Pacienti lépe hodnotili při zaslepené terapii Sinovial vs. Synvisc ($p=0,014$ pro ITT populaci a $0,044$ pro PP populaci).

Snášenlivost: Lokální snášenlivost byla velmi dobrá (obě skupiny srovnatelně), bolest při aplikaci byla pacienti hodnocená jako mírná. 6 nežádoucích účinků bylo vztahováno k podané látce (5 z nich ve skupině Synvisc).

Závěry studie: Studie prokázala, že Sinovial je účinný u pacientů s prokázanou OA, kteří neodpovídali na konvenční farmakoterapii (NSAID) nebo tuto netolerovali. Snášenlivost léčby byla vynikající a výskyt NÚ vzácný.

1.3. Abate M, Salini V. Safety and tolerability of intra-articular hyaluronic acid (Sinovial®/Gelsyn-3®) injections in the treatment of knee osteoarthritis. *J Biological regulators & Homeostatic Agents* 2017; 31(4): 1139-1145

Publikace představuje souhrnný přehled publikovaných studií s přípravkem Sinovial®. Publikace zahrnuje 6 studií (2 dvojité zaslepené, 2 retrospektivní a 2 otevřené observační). Výše popsaná studie Pavelka et al. je rovněž zahrnuta.

Tabulka 1: Výsledky studií zahrnutých do publikace Abate et al.

Author (year) [ref]	VAS scores	WOMAC	WOMAC sub-scores	KOOS	Lequesne Index	Adverse events (AEs)
Castellacci (2004) [8]					From 7.9 to 3.2	40% mild
Depont (2006) [9]	64.5% patients reported subjectively an improved knee function, less pain and less need for pain medication. Successful injections were associated with recent OA onset (<5 years) and lower BMI.					4% mild
Pavelka (2011) [10]	From 64.5 to 26.9	From 55.7 to 22.7			From 11.5 to 7.6	0.5% mild 0.5% severe 0.5% serious
Polacco (2013) [11]	Reduced pain at rest and during activities	From 14.7 to 7.9 in 77.6% of the 24 treated knees				No
Theiler (2005) [12]		From 4 ± 1.9 to 2.4 ± 1.8	Reduced pain Improved stiffness and physical function			5.8%
Abate (2015) [13]	Reduced pain at rest and during activities			From 51.9 to 70.2	From 10 to 5.4	13% mild

In Pavelka's study [10] positive results were observed also in patients treated with Synvisc® (VAS: from 66.7 to 30.5; WOMAC: from 55.5 to 23.1; Lequesne: from 11.6 to 8). Mild, severe and serious AEs were observed in 2.1%, 3.2% and 2.1%, respectively (The authors did not declare in the paper the characteristics of these AEs, however stated that they were not treatment-related).

In Abate's study [13], NSAIDs consumption was reduced, and 73.3% (11/15) of patients reported a rating of "extremely/very satisfied" associated with their treatment.

Závěry: Studie prokázaly efektivitu přípravku Sinovial® a potvrzují výše popsané výsledky autorů Pavelka et al.

1.4. Dai WL et al. Efficacy and safety of Hylan versus Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *J Knee Surg* 2018; doi: 10.1055/s-0038-1641142.

Jedná se o rozsáhlou meta-analýzu 21 randomizovaných klinických studií, zahrnující více jak 3000 pacientů s diagnózou OA kolene. Hodnocena byla hyaluronová kyselina (HA) v porovnání s hylanem, což je modifikovaná forma hyaluronové kyseliny o vyšší viskozitě (vysokomolekulární), s delším intra-artikulárním poločasem. Bylo předpokládáno, že vyšší viskozita a delší poločas může zvýšit dlouhodobou účinnost ve smyslu redukce intenzity bolesti.

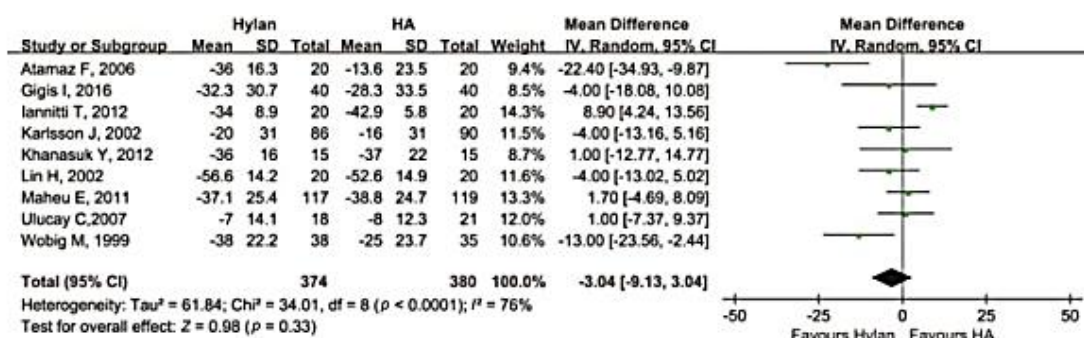
Vybrány byly klinické studie odpovídající vysokým kritériím kvality z období 1999-2016.

Srovnávané parametry zahrnovaly:

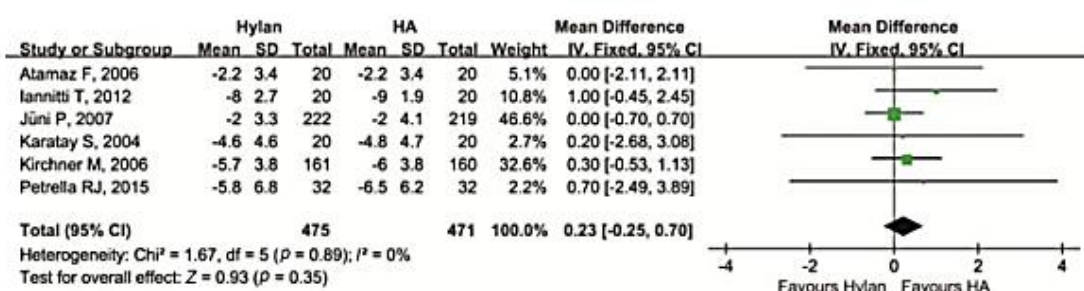
- VAS škálu bolesti
- WOMAC skóre bolesti
- WOMAC funkční skóre

Výsledky meta-analýzy neprokázaly rozdíl mezi skupinami s terapií HA a hylanem v žádném z hodnocených parametrů.

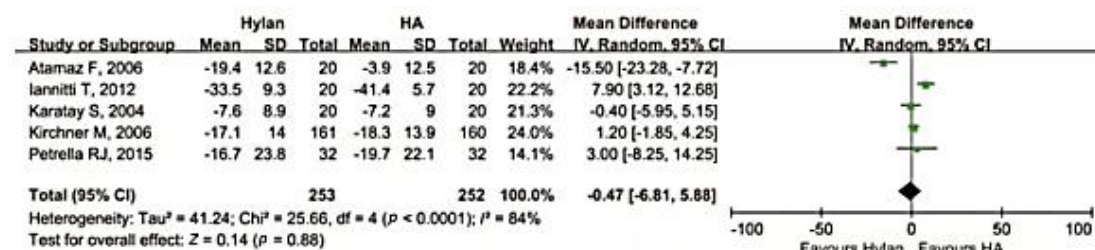
Obrázek 3: Srovnání v parametru VAS pro bolest



Obrázek 4: Srovnání v parametru WOMAC – skóre bolesti



Obrázek 5: Srovnání v parametru WOMAC – funkční skóre



Závěry meta-analýzy: Výsledky srovnání v rámci této meta-analýzy ukazují, že navzdory odlišnostem ve struktuře jednotlivých přípravků (tzn. vysokomolekulární frakce HA vs. jiné přípravky s obsahem HA) jsou klinické výsledky porovnatelné, bez průkazu statistické významnosti.

1.5. Altman R et al. *Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2018; 48 (2): 168-175.

Přehledná práce hodnotící opakované podání IA-HA u pacientů s OA kolenního kloubu. Na základě publikovaných studií byla hodnocena účinnost a sekundárně bezpečnost terapie.

Zařazené studie byly (a) RCT, (b) kohortové studie hodnotící IA-HA jako primární terapii, (c) studie s nejméně 1 re-aplikací IA-HA, (d) studie hodnotící změnu bolesti v oblasti kolene a (e) studie publikované v anglickém jazyce.

Z celkového počtu nalezených 2 808 článků bylo finálně zařazeno 17 článků (po vyloučení duplicit, abstraktů, parametrů aplikace a hodnocení účinnosti). 7 z nich byly RCT, 10 kohortové studie. V jedenácti studiích byla podána 1 re-aplikace, v 5 studiích ≥ 2 podání, 1 studie umožňovala jedno nebo 2 opakovaná podání. Ve všech studiích byla prokázána redukce bolesti po prvním podání a přetrvávající efekt nebo pokračující zlepšení po re-aplikacích.

Jedna ze studií hodnotila opakované IA-HA aplikace a to 5 injekcí v prvních 5 týdnech, které byly opakovány každých 6 měsíců po dobu 25 měsíců. Celkem bylo provedeno 25 aplikací/pacienta. Studie prokázala snížení bolesti již po prvním cyklu a další zlepšení po opakovaných cyklech. Celkově došlo k 55% redukci bolesti v porovnání s výchozí hodnotou.

Ve studiích byly popsány závažné NÚ. Ojediněle se vyskytly otoky kloubu anebo artralgie. Při opakování cyklů byly NÚ obdobné jako při prvním cyklu aplikace.

Závěr: Recentní přehledná práce Altman et al prokázala účinnost IA-HA i při opakovaném podání.

1.6. Concoff A et al. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskeletal Disorders 2017; 18:542.

Další přehledná práce a meta-analýza hodnotí dostupnou evidenci jednorázového vs. opakovaného podání IA-HA vs. placebo do kolenního kloubu u pacientů s OA. Primárně bylo posuzováno průměrné skóre bolesti kolene po 3 a 6 měsících, sekundárně snášenlivost léčby. Zahrnuto bylo 30 studií. Požadavky na studie vhodné pro meta-analýzu byly: (a) RCT hodnotící zaslepeně IA-HA vs. placebo (roztok chloridu sodného); (b) výstupy studií hodnotící změnu bolesti kloubu a (c) publikace v anglickém jazyce.

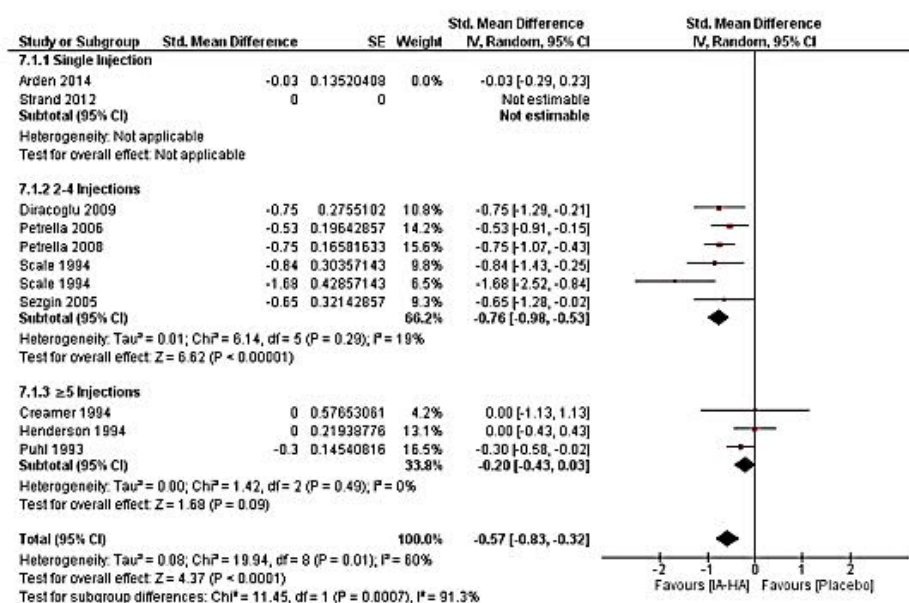
Většina ze zařazených studií byla z Evropy (63,3 %) nebo Severní Ameriky (23,3 %). V zařazených studiích bylo léčeno téměř 6 tisíc pacientů s OA. Ve 4 studiích byla podána pouze 1 injekce; v 16 studiích 2-4 injekce a v 11 studiích 5 nebo více aplikací. Podaná HA byla jak nízké, tak i střední a vysoké molekulární hmotnosti.

Výsledky (redukce bolesti) po 3 měsících nebylo možné provést pro studie s 1 aplikací, a to z důvodu zařazení pouze 1 studie do meta-analýzy. Při 2-4 aplikacích byla v měsíci 3 pozorována vysoce statisticky významná ($p < 0,0001$) redukce bolesti ve skupině s IA-HA vs. placebo. V tom samém časovém období nebyl výsledek pro ≥ 5 podání statisticky významný ($p = 0,09$), ale s trendem ke zlepšení pro IA-HA.

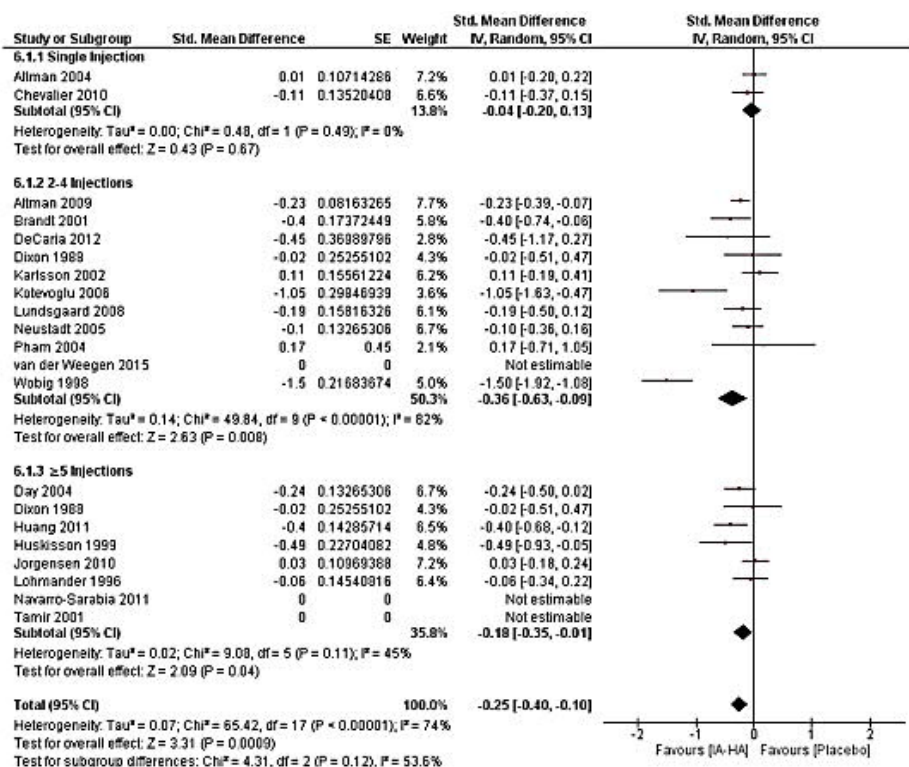
V měsíci 6 nebyl výsledek statisticky významný u pacientů s 1 podáním IA-HA vs. placebo ($p = 0,67$). Ve skupině se 2-4 aplikacemi přetrvávala vysoce signifikantní statistická významnost ($p < 0,0001$). Ve skupině s ≥ 5 aplikacemi bylo rovněž zaznamenáno statisticky signifikantní zlepšení bolesti ve skupině IA-HA vs. placebo ($p = 0,04$).

Celkově (bez ohledu na počet aplikací) byl výsledek statisticky významný ve prospěch IA-HA v měsíci 3 ($p < 0,00001$) i v měsíci 6 ($p = 0,0009$).

Obrázek 6: Výsledky po 3 měsících (parametr redukce bolesti IA-HA vs. placebo)



Obrázek 7: Výsledky po 6 měsících (parametr redukce bolesti IA-HA vs. placebo)



Snášenlivost a výskyt NÚ ve vztahu k terapii byl ve skupině se 2-4 aplikacemi porovnatelný s placebem ($p=0,67$).

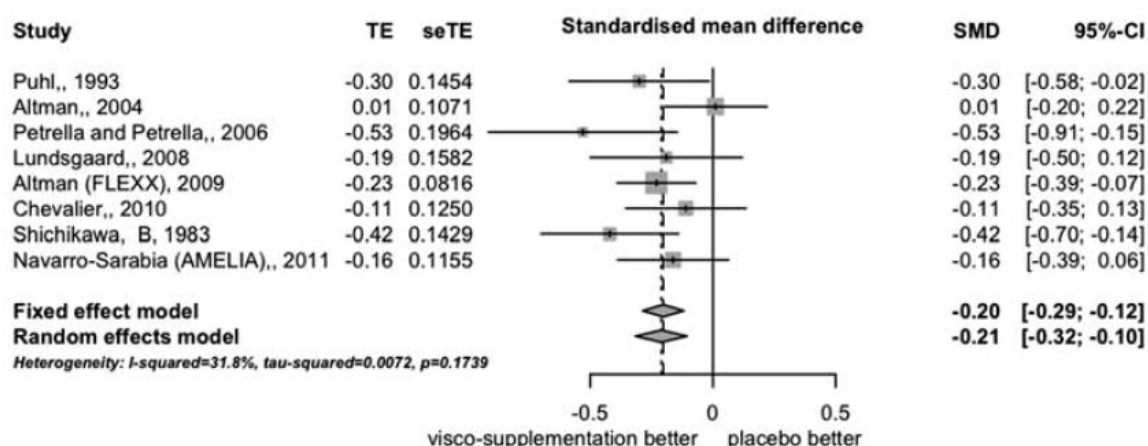
Závěr: Na základě této meta-analýzy byla prokázána účinnost opakovaně podané HA intra artikulárně, přičemž se 2-4 podání jeví jako optimální ve vztahu k účinnosti i bezpečnosti.

1.7. Richette P et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. RMD 2015; 1.

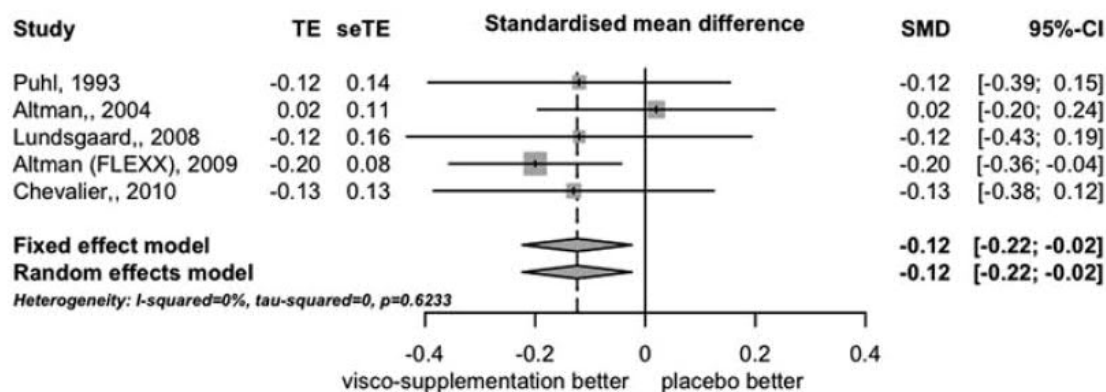
Jedná se o další meta-analýzu z roku 2015, kterou žadatel uvádí proto, že zahrnovala dvojitě zaslepené studie s malým rizikem zkreslení (bias). Bylo hodnoceno 8 RCT (2 199 randomizovaných pacientů), kteří byli léčeni buď IA-HA nebo placebem. Hodnoceným parametrem byla redukce bolesti a zlepšení funkce formou SMD po 3 měsících.

Výsledky jsou konzistentní s výše uvedenými meta-analýzami a ukazují zlepšení jak v parametru bolesti, tak i zlepšenou funkci kloubu.

Obrázek 8: Redukce bolesti (SMD po 3 měsících)



Obrázek 9: Zlepšení funkce (SMD po 3 měsících)



Závěr: Tato publikovaná metaanalýza potvrzuje superioritu IA-HA oproti placebu. Do analýzy byly zařazeny randomizované, dvojitě zaslepené studie s nízkým rizikem bias.

1.8. Altman R et al. 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; DOI:10.1371/journal.pone.0145776

Žadatel zahrnuje tuto publikaci, která dokládá, že podání IA-HA prodlužuje dobu do TKR, a to zejména po opakovaném podání IA-HA. Studie vychází z retrospektivní analýzy dat velkého počtu pacientů s TKR v průběhu 6 let. V databázi dostalo 27,7 % (N=50 349) nejméně 1 dávku IA-HA. V kontrolní skupině, tedy u 72,3 % (N=131 673) nebyla IA-HA podána.

U nemocných bez podání IA-HA byla průměrná doba do TKR 0,7 roku, u pacientů s jedním cyklem HA byla průměrná doba do TKR 1,4 roku ($p < 0,0001$), u pacientů s ≥ 5 cykly byla doba do TKR prodloužena o 3,6 roků ($p < 0,0001$).

V průměru (bez ohledu na počet aplikací IA-HA) došlo k více jak zdvojnásobení doby do TKR oproti pacientům bez IA-HA. Výsledky jsou u všech skupin pacientů užívajících IA-HA vysoce statisticky významné.

Tabulka 2: Doba do TKR

	Sample N =	Median days	Mean days	SD days	$\chi^2 =$	P =
Non-HA cohort	131,673	114	270.3	355.5	-	-
HA cohort	50,349	484	601.8	433.2	19,769.1	<0.0001
1 HA course	36,861	386	513.7	400.1	13,724.6	<0.0001
2 HA courses	8,893	648	741.7	408.6	18,138.7	<0.0001
3 HA courses	2,783	875	945.6	390.5	19,363.5	<0.0001
4 HA courses	1,052	1,054	1,085.1	356.1	19,664.4	<0.0001
≥ 5 HA courses	760	1,312	1,306.0	355.7	19,934.6	<0.0001

Závěr: Výsledky této studie jsou cenné z několika důvodů. Jednak ukazují, že pomocí IA-HA lze TKR lépe plánovat, a to s ohledem na kapacity pracovišť. Na druhé straně představuje IA-HA možnost přípravy pacientů, často s řadou komorbidit tak, aby se při operačním výkonu minimalizoval výskyt komplikací.

Je třeba uvést, že všichni pacienti v hodnoceném souboru TKR prodělali, nicméně lze předpokládat, že u pacientů s řadou limitujících komorbidit, případně ve věku a zdravotním stavu nevhodném pro TKR, může být IA-HA alternativou k operaci.

2. Postavení v klinické praxi

Dále v textu jsou uvedena mezinárodní a národní doporučení pro terapii OA.

2.1. Bruyere O et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to real-life setting. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2016; 45:S3-S11.

Doporučení založené na konsensu expertů, zahrnující i data z reálné klinické praxe, doporučuje IA-HA u pacientů s OA kolenního kloubu, s mírnou až středně závažnou formou onemocnění. U pacientů se závažnou formou choroby je IA-HA doporučena u pacientů kontraindikovaných k TKR nebo u těch, kde je nutno chirurgický výkon odložit.

Experti poukazují na skutečnost, že výsledky RCT byly potvrzeny i v klinické praxi. Poukazují rovněž na srovnatelnou účinnost, ale vyšší bezpečnost HA v porovnání s NSAID, což může být vysoce významné u komorbidní populace.

Experti dále uvádí postupný nástup účinku IA-HA a jeho dlouhé přetrvávání v řádu měsíců.

2.2. Pendleton A et al. EULAR recommendations for 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* 2000; 59:936-44.

Doporučení EULAR jsou obdobná jako výše uvedeno. I v tomto případě experti uvádí, že IA-HA lze na základě evidence doporučit u pacientů s OA kolenního kloubu, přičemž dochází k redukci bolesti a zlepšení funkce. Je třeba uvést, že doporučení EULAR byla formulována v roce 2000. V době vzniku doporučení nebyla zdaleka kompletní evidence týkající se IA-HA.

Aktualizace doporučení EULAR z roku 2003 má obdobné závěry². Navíc uvádí studii s IA-HA, která hodnotila strukturální modifikaci při artroskopii po roce vs. výchozí stav. Strukturální změny na kloubech s terapií byly méně vyjádřeny, léčení pacienti uváděli lepší kvalitu života a nižší spotřebu NSAID v průběhu sledování. Uvedená studie byla prováděna s přípravkem Hyalgan, nicméně výše (část 1. – Klinická evidence) byla doložena jeho srovnatelná účinnost a bezpečnost s jinými přípravky s obsahem HA, včetně přípravku Sinovial.

2.3. Doporučení ČRS; <http://www.revmatologicka-spolecnost.cz/diagnostika-lecba-vahonosnych-kloubu>

Rovněž doporučení ČRS uvádí hyaluronovou kyselinu jako jednu z terapeutických alternativ zejména u pacientů s mírně a středně pokročilou formou onemocnění.

3. Ekonomické analýzy

3.1. Analýza nákladové efektivity

Jak bylo doloženo výše, je přípravek Sinovial® vlastnostmi a účinností porovnatelný s léčivým přípravkem Hyalgan®, který je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Níže v tabulce je základní srovnání vycházející z SPC, resp. PIL obou přípravků a literatury.

Tabulka 3: Porovnání Hyalgan vs. Sinovial

	Hyalgan	Sinovial
Indikace	Léčba primární osteoartrózy nebo sekundární posttraumatické osteoartrózy (zejména gonartrózy).	Bolest nebo snížená pohyblivost způsobená degenerativními chorobami, posttraumatickými změnami nebo jinými onemocněními kloubů.
Složení	Sodná sůl kyseliny hyaluronové	Sodná sůl kyseliny hyaluronové

² Jordan KM 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; 62:1145-55.

Síla	20 mg/2 ml (1,0 %)	16 mg/ 2 ml (0,8 %)
Dávkování	5 aplikací během 5 týdnů a 6 měsíců	3-5 injekcí v odstupu 1 týdne
Mol hmotnost	500-730 kDa	800-1200 kDa
Zisk HA	Kohoutí hřebínky	Biofermentace, purifikace
Aplikace	IA	IA
Forma	Předplněná stříkačka*	Předplněná stříkačka
Indikační omezení	Kyselina hyaluronová je hrazena jako součást léčby primární osteoartrózy kolenních kloubů, 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.	-
Specialista	Revmatologie, dětská revmatologie, ortopedie, traumatologie	Ortopedie, revmatologie
Omezení úhrady	-	Hrazeny 3 aplikace do 1 kloubu/6 měsíců

*forma injekční lahvičky je hrazena, ale dle dat SÚKLu neobchodována

Žadatel zohledňuje, že se v případě přípravku Hyalgan jedná o léčivo, zatímco v případě Sinovial o zdravotnický prostředek. Oba jsou však hrazeny z veřejných prostředků, mají obdobné použití (viz indikace) a doporučené dávkování v SPC, resp. PIL.

Stávající omezení SÚKLu pro LP Hyalgan uvádí revmatologii, včetně dětské revmatologie (navzdory skutečnosti, že SPC uvádí, že pro děti a dospívající nejsou dostupná data), ortopedii a traumatologii. Použití Sinovialu je limitováno na ortopedii a revmatologii (bez traumatologie).

Použití Sinovialu je omezeno na 3 podání během 6 měsíců, a to navzdory skutečnosti, že maximum efektivity bylo v klinických studiích s IA-HA prokázáno při 2-4 dávkách (viz Concoff et al 2017). Počet podání LP Hyalgan není specificky limitováno s výjimkou SPC, které uvádí 5 aplikací v rozmezí 1 týdne s možností opakování každých 6 měsíců.

Na základě výše předložené klinické evidence lze odhadovat porovnatelnou účinnost a bezpečnost LP Hyalgan a Sinovial. Žadatel neuvažuje odlišný způsob získání HA, který by mohl představovat z pohledu bezpečnosti (resp. imunogenicity) určitou výhodu pro Sinovial, který není zvířecího původu.

Jak Sinovial, tak i Hyalgan jsou dostupné v balení po 1 předplněné stříkačce, jsou tedy uvažovány pro 1 aplikaci.

Z této obdobnosti, při identických nákladech na podání obou přípravků, je možno pro ekonomické srovnání použít CMA (analýza minimalizace nákladů). V rámci této analýzy jsou porovnávány pouze náklady vlastního léčiva/zdravotnického prostředku.

Při srovnání nákladů vychází žadatel z výše úhrady pro konečného spotřebitele, a to ze SCaÚ (Hyalgan) a Seznamu zdravotnických prostředků (Sinovial) v měsíci dubnu 2019 (oba dokumenty dostupné na www.sukl.cz).

Žadatel předkládá srovnání nákladů na 1 aplikaci.

Tabulka 4: Srovnání nákladů/aplikaci Sinovial vs. Hyalgan

Název	Hyalgan	Sinovial
Aplikace	1	1
Úhrada (Kč)	785,14	553,15
Rozdíl (Kč): Sinovial-Hyalgan	-231,99	
Rozdíl v %	-30 %	

Sinovial je jednoznačně náklady šetřící. Rozdíl v nákladech na 1 podání je o 30 % nižší, zjednodušeně lze uvést, že oproti LP Hyalgan je každá 3. aplikace Sinovial bez nákladů pro zdravotní systém.

Identicky lze kalkulovat náklady na Sinovial ONE, který je aplikován 1krát/6 měsíců. Ostatní parametry jsou beze změny oproti výše uvedeným pro přípravek Sinovial.

CMA byla provedena obdobně, přičemž byl pro Hyalgan uvažován počet aplikací 5 v základním scénáři (odpovídá SPC), v alternativních scénářích (analýze senzitivity) potom 3 a 4 podání.

Tabulka 5: Srovnání nákladů/aplikaci Sinovial ONE vs. Hyalgan

Název	Hyalgan	Sinovial ONE
Aplikace	5	1
Úhrada (Kč) 1 aplikace	785,14	1 659,44
Úhrada celkem (Kč)	3 925,70	1 659,44
Rozdíl (Kč): Sinovial-Hyalgan	-2 266,26	
Rozdíl v %	-58 %	

Sinovial ONE je vs. 5 aplikací Hyalgan méně nákladný o – 2 266,26 Kč, což představuje -58 %.

Tabulka 6: Analýza senzitivity (4 a 3 aplikace Hyalgan)

Název	Hyalgan	Sinovial ONE
4 Aplikace Hyalgan	3 140,56	1 659,44
Rozdíl v Kč	-1 481,12	
Rozdíl v %	-47 %	
3 Aplikace Hyalgan	2 355,42	1 659,44
Rozdíl v Kč	-695,98	
Rozdíl v %	-30 %	

Analýza senzitivity potvrzuje výsledky základního scénáře. I při 3 aplikacích Hyalganu/6 měsíců vs. 1 aplikace Sinovial ONE je hodnocená léčba (Sinovial ONE) náklady šetřící a to o 30 %.

Identicky lze posoudit a aplikovat CMA na přípravek Sinovial HL. Jedná se opět o HA, v němž je zastoupena HA o vysoké i nízké molekulové hmotnosti. PIL uvádí:

„Řetězce HA s různou molekulovou hmotností obsažené v přípravku SINOVIAL HL navíc díky specifické patentované úpravě roztoku vstupují do vzájemné interakce, což se projevuje unikátními reologickými vlastnostmi přípravku SINOVIAL HL, které dovolují podání vyšších koncentrací kyseliny hyaluronové při zachování stejné úrovně viskozity.“

Limitací je podání 2 injekcí během 6 měsíců. CMA opět srovnává náklady na 2 injekce vs. 5 injekcí Hyalgan v základním scénáři. Analýza senzitivity je potom provedena obdobně, jak je uvedeno výše.

Tabulka 7: CMA Sinovial HL 2 aplikace vs. Hyalgan (5 aplikací)

Název	Hyalgan	Sinovial HL
Aplikace	5	2
Úhrada (Kč) 1 aplikace	785,14	829,72
Úhrada celkem (Kč)	3 925,70	1 659,44
Rozdíl (Kč): Sinovial-Hyalgan	-2 266,26	
Rozdíl v %	-58 %	

I v tomto případě je Sinovial HL náklady šetřící. Rozdíl je 58 % (resp. 2 266,26 Kč) oproti hrazenému léčivu podávanému v 5týdenních intervalech během 6 měsíců.

Tabulka 8: Analýza senzitivity: Sinovial HL vs. 4, resp. 3 podání Hyalgan

Název	Hyalgan	Sinovial HL
4 Aplikace Hyalgan	3 140,56	1 659,44
Rozdíl v Kč	-1 481,12	
Rozdíl v %	-47 %	
3 Aplikace Hyalgan	2 355,42	1 659,44
Rozdíl v Kč	-695,98	
Rozdíl v %	-30 %	

Výsledky pro Sinovial HL jsou identické jako ve scénáři se Sinovial ONE. Ve všech modelovaných scénářích je Sinovial HL náklady šetřící.

Závěry CMA: Ve všech modelovaných základních i alternativních scénářích je Sinovial, Sinovial ONE a Sinovial HL náklady šetřící oproti přípravku Hyalgan, který je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

3.2. Analýza dopadu do rozpočtu

Celkové spotřeby viskoelastózních přípravků byly odhadnuty podle informací VZP na základě žádosti o poskytnutí informací (ze dne 24.1.2018; <https://www.vzp.cz/o-nas/informace/odpovedi-na-zadosti-o-informace/zadost-ze-dne-24-1-2018>).

Poskytnutá data se týkají období 2014 až listopad 2017. Vzhledem k tomu, že se jedná o data VZP, bylo předpokládáno (konzistentně se stávající praxí), že pokrývají 60 % trhu. Data od ostatních zdravotních pojišťoven dostupná nejsou. Proto byla data VZP extrapolována na celý trh (poměr VZP 60 % a ostatní pojišťovny 40 %) a rok 2017 (dostupná data za 11 měsíců) lineárně extrapolována na celý rok.

Extrahovaná data pro VZP jsou uvedena v Příloze 1

Součet všech balení viskoelastických přípravků byl brán jako celý trh. Na základě historických dat byl proveden odhad jeho růstu. V průměru se jednalo o 8,19 % meziročně se stabilizací v poslední roce dostupných dat.

Konzistentně s CMA byl i v BIA považován Hyalgan za relevantního komparátora pro Sinovial. Pro Hyalgan a Sinovial byly sečteny počty jednotek a extrapolovány identicky jako pro celý trh. Pro oba přípravky byl následně propočten tržní podíl, který je 16,2 % pro Hyalgan v posledním dostupném roce a přibližně 9 % pro Sinovial. Pro Hyalgan vidíme pokles trhu, což může být dáno i vyššími náklady na IA-HA oproti zdravotnickým prostředkům.

Následně byly identicky extrapolovány jednotlivé přípravky ze skupiny Sinovial (tedy Sinovial, Sinovial HL a Sinovial ONE), propočten jejich růst a tržní podíl ze všech „Sinovialů“. Tržní podíly Sinovial a Sinovial ONE jsou celkem vyrovnané, Sinovial HL nelze na základě těchto dat validně hodnotit z důvodu prvního roku na českém trhu.

Tabulka 9: Počet balení – vybrané viskoelastické injekce

Celý trh (VZP+SZP)	2014	2015	2016	2017 (1-11)	2017
Celkem balení	102 823	113 322	131 293	118 532	129 307
GR %		10,21 %	15,86 %		-1,51 %
Hyalgan	31 970	33 772	42 590	19 217	20 964
GR %		5,64 %	26,11 %		-50,78 %
Hyalgan MS (%)	31,1 %	29,8 %	32,4 %		16,2 %
Celkem Sinovial	7 875	9 005	9 915	10 835	11 820
GR %		14,35 %	10,11 %		19,21 %
Sinovial MS (%)	7,7 %	7,9 %	7,6 %		9,1 %

Celý trh (VZP+SZP)	2014	2015	2016	2017 (1-11)	2017
Sinovial	4 668	4 280	4 067	4 690	5 116
GR %		-8,32 %	-4,98 %		25,81 %
Sinovial MS (%)	59,3 %	47,5 %	41,0 %		43,3 %
Sinovial ONE	3 207	4 725	5 847	6 028	6 576
GR %		47,35 %	23,74 %		12,48 %
Sinovial ONE MS (%)	40,7 %	52,5 %	59,0 %		55,6 %
Sinovial HL	0	0	2	117	127
GR %					
Sinovial HL MS (%)	0,0 %	0,0 %	0,0 %		1,1 %

Dále byla provedena extrapolace celého trhu na období BIA, tzn. 5 let. Lze předpokládat, že trh poroste jen mírným tempem, které žadatel odhaduje na 5 % stabilně do roku 2020 a 3 % dále.

Tabulka 10: Odhad vývoje trhu 2019-2023

TRH	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Počet balení	129 307	135 773	142 561	149 689	154 180	158 805	163 570
Růst trhu		5 %	5 %	5 %	3 %	3 %	3 %

Pro Hyalgan i Sinovial jsou odhadovány stabilní tržní podíly na základě historických dat (základní scénář). Je tedy předpokládáno, že oba přípravky porostou identicky jako celý trh.

Pro rozložení jednotlivých přípravků Sinovial je odhadnuto zachování stávajícího mixu (43,3 % Sinovial, 55,6 % Sinovial ONE a 1,1 % Sinovial HL). Tržní podíl Sinovial HL může být podhodnocen. Sinovial ONE má však v současné době největší tržní podíl ze skupiny Sinovial a tento bude v analýze senzitivity ještě modelován (navýšen). Vzhledem k tomu, že má i nejvyšší náklady, nebude celkový výsledek zkreslen.

„Relevantní trh“ hodnocený v BIA tak zahrnuje balení Hyalgan a Sinovial a představuje 25,3 % celého trhu (16,2 % Hyalgan a 9,1 % Sinovial).

Tabulka 11: Projekce trhu a podíly Hyalgan a Sinovial

TRH	MS	2019	2020	2021	2022	2023
Počet balení celkem		142 561	149 689	154 180	158 805	163 570
Relevantní trh celkem	25,3 %	36 068	37 871	39 008	40 178	41 383
Hyalgan	16,2 %	23 095	24 250	24 977	25 726	26 498
Sinovial celkem	9,1 %	12 973	13 622	14 030	14 451	14 885
<i>Sinovial</i>	43,3 %	5 615	5 896	6 073	6 255	6 443
<i>Sinovial ONE</i>	55,6 %	7 218	7 579	7 806	8 040	8 282
<i>Sinovial HL</i>	1,1 %	140	147	151	156	160

Náklady v modelu jsou uvažovány stabilní v horizontu analýzy a jsou uvedeny v tabulce níže:

Tabulka 12: Náklady na 1 aplikaci

	Aplikace Kč
Hyalgan	785,14
Sinovial	553,15
Sinovial ONE	1 659,44
Sinovial HL	829,72

BIA je prezentována ve dvou scénářích:

1. Scénář – bez úhrady Sinovial

První scénář předpokládá, že prostředek Sinovial nebude dále hrazen a stejně tak ostatní zdravotnické prostředky. Lze tedy důvodně předpokládat, že všem indikovaným pacientům bude podán Hyalgan. A tedy, že 100 % pacientů „relevantního trhu“ bude léčeno Hyalganem.

Bylo třeba provést přepočítání balení Sinovialu ONE (podávaný 1krát za 6 měsíců) na Hyalgan (podávání až 5 injekcí v cyklu). Konzervativně bylo předpokládáno:

- Sinovial → Hyalgan (1:1, tzn. identický počet balení á 1 injekce)
- Sinovial ONE → Hyalgan (1:3, tzn. 1 balení Sinovial ONE odpovídá 3 balením Hyalgan – 3 aplikace)

Sinovial HL → Hyalgan (1:1, tzn., že 1 balení Sinovial HL odpovídá 1 balení Hyalgan – 1 aplikace)

Pro konverzi přípravku Sinovial na Hyalgan žadatel zvolil poměr 1:1, neboť oba přípravky jsou podávány 1krát týdně.

Pro konverzi přípravku Sinovial ONE na Hyalgan zvolil žadatel vysoce konzervativní přístup, kdy neuvažuje využití maximálního možného počtu aplikací Hyalganu v cyklu (N=5) a předpokládá pouze maximální počet aplikací podle indikačního omezení Sinovial (N=3). Identicky konzervativně bylo postupováno i při přepočtu Synovial HL na Hyalgan, přičemž bylo předpokládáno vždy pouze 1 podání obou přípravků.

Žadatel se domnívá, že základní scénář je vysoce konzervativní, který nevyužívá maxima doporučených aplikací HA pro LP Hyalgan (5 dle SPC v jednom cyklu) a navíc nezohledňuje Sinovial HL a tím podhodnocuje pravděpodobný dopad do rozpočtu.

V analýze senzitivity (viz dále Tabulka 16) byla tato limitace zohledněna a jeden z modelovaných scénářů předpokládal 5 injekcí Hyalganu namísto 1 injekce Sinovialu ONE a 3 injekce Hyalganu namísto 1 injekce Sinovialu HL. Jak je patrné z výsledku analýzy senzitivity, je výsledek analýzy senzitivity při těchto předpokladech ještě výrazněji náklady šetřící.

Tabulka 13: Stav bez Sinovialu

Bez Sinovial		2019	2020	2021	2022	2023
Hyalgan počet		23 095	24 250	24 977	25 726	26 498
Hyalgan ze Sinovial	x1	5 615	5 896	6 073	6 255	6 443
Hyalgan ze Sinovial ONE	x3	21 654	22 736	23 418	24 121	24 845
Hyalgan ze Sinovial HL	x1	140	147	151	156	160
Hyalgan celkem		50 504	53 029	54 620	56 258	57 946
Hyalgan náklady	785,14	39 652 565	41 635 194	42 884 249	44 170 777	45 495 900
Sinovial celkem – počet	0 %	0	0	0	0	0
Sinovial celkem-náklady		0	0	0	0	0
<i>Sinovial – náklady</i>	553,15	0	0	0	0	0
<i>Sinovial ONE – náklady</i>	1 659,44	0	0	0	0	0
<i>Sinovial HL – náklady</i>	829,72	0	0	0	0	0
Náklady scénář celkem		39 652 565	41 635 194	42 884 249	44 170 777	45 495 900

Náklady ve scénáři bez Sinovialu se v jednotlivých letech analýzy pohybují na úrovni 39,7 Mil Kč (rok 1) až 45,5 Mil Kč (rok 5).

2. Scénář s úhradou Sinovial

V tomto scénáři bylo postupováno identicky jako ve scénáři 1, ale tento scénář uvažuje přítomnost a úhradu Sinovial v tržních podílech jako je popsáno v Tabulka 11.

Tabulka 14: Scénář se Sinovial

Se Sinovial		2019	2020	2021	2022	2023
Relevantní trh celkem		36 068	37 871	39 008	40 178	41 383
Hyalgan počet	16,2 %	23 095	24 250	24 977	25 726	26 498
Hyalgan náklady	785,14	18 132 750	19 039 387	19 610 569	20 198 886	20 804 853
Sinovial celkem – počet	9,1 %	12 973	13 622	14 030	14 451	14 885
Sinovial celkem-náklady		15 199 789	15 959 778	16 438 571	16 931 729	17 439 680
<i>Sinovial – náklady</i>	553,15	3 106 203	3 261 513	3 359 358	3 460 139	3 563 943

<i>Sinovial ONE – náklady</i>	1 659,44	11 977 684	12 576 568	12 953 865	13 342 481	13 742 755
<i>Sinovial HL – náklady</i>	829,72	115 902	121 698	125 348	129 109	132 982
Náklady scénář celkem		33 332 538	34 999 165	36 049 140	37 130 615	38 244 533

Náklady ve scénáři s úhradou přípravku Sinovial se v jednotlivých letech analýzy pohybují na úrovni 33,3 Mil Kč (rok 1) až 38,2 Mil Kč (rok 5).

Porovnáním celkových nákladů obou scénářů je kalkulován výsledný dopad do rozpočtu.

Tabulka 15: Výsledná BIA

BIA	2019	2020	2021	2022	2023
Bez Sinovial	39 652 565	41 635 194	42 884 249	44 170 777	45 495 900
Se Sinovial	33 332 538	34 999 165	36 049 140	37 130 615	38 244 533
Dopad do rozpočtu	-6 320 027	-6 636 028	-6 835 109	-7 040 162	-7 251 367

Zachování přípravku Sinovial v systému úhrad je jednoznačně náklady šetřící. Roční úspora se pohybuje v rozmezí 6,3 Mil Kč (rok 1) až 7,3 Mil Kč (rok 5).

Byla provedena analýza senzitivity k limitaci nejistoty BIA.

Modelován byl vždy 1 parametr analýzy, obvykle v rozmezí \pm %. Následující parametry byly testovány:

- Využití koeficientu 5 pro Sinovial ONE (tzn. 1 injekce Sinovial ONE = 5 injekcí Hyalgan) a koeficientu 3 pro Sinovial HL (tzn. 1 injekce Sinovial HL = 3 injekce Hyalgan)
- Růst trhu v rozmezí ± 10 %
- Celkový tržní podíl Sinovial, při zachování podílu jednotlivých přípravků Sinovial a při změně tržního podílu Hyalgan – rozmezí ± 20 %
- Tržní podíl Sinovial ONE ± 20 % (celkový tržní podíl Sinovial zachován)
- Úhrada Hyalgan -10 %, -20 %, -30 % vs. současný stav

Tabulka 16: BIA – analýza senzitivity

Analýza senzitivity	2019	2020	2021	2022	2023
Základní scénář	-6 320 027	-6 636 028	-6 835 109	-7 040 162	-7 251 367
Koeficient Sinovial ONE 5x, HL 3x	-17 873 512	-18 767 188	-19 330 203	-19 910 109	-20 507 413
Růst trhu + 10 %	-6 380 361	-6 731 281	-6 953 413	-7 182 876	-7 419 910
Růst trhu - 10 %	-6 259 979	-6 541 678	-6 718 304	-6 899 698	-7 085 990
Tržní podíl Sinovial + 20 %	-7 584 032	-7 963 234	-8 202 131	-8 448 195	-8 701 641
Tržní podíl Sinovial - 20 %	-5 056 021	-5 308 823	-5 468 087	-5 632 130	-5 801 094
Tržní podíl Sinovial ONE + 20 %	-6 989 834	-7 339 326	-7 559 506	-7 786 291	-8 019 880
Tržní podíl Sinovial ONE - 20 %	-5 650 219	-5 932 730	-6 110 712	-6 294 034	-6 482 855
Úhrada Hyalgan - 10 %	-4 168 045	-4 376 448	-4 507 741	-4 642 973	-4 782 262
Úhrada Hyalgan - 20 %	-2 016 064	-2 116 867	-2 180 373	-2 245 784	-2 313 158
Úhrada Hyalgan - 30 %	135 918	142 714	146 995	151 405	155 947

Analýza senzitivity potvrzuje robustnost základního scénáře. Většina modelací je náklady šetřící. Pouze při snížení úhrady Hyalganu o 30 % (při zachování úhrady pro Sinovial) dojde k mírnému navýšení nákladů plátců o 136 tis Kč v roce 1 až 156 tis. Kč v roce 5.

Příloha 1

Data VZP ze žádosti o informace (balení):

VZP	2014	2015	2016	2017 (1-11)	2017
Celkem balení	61 694	67 993	78 776	71 119	77 584
GR %		10,21 %	15,86 %		-1,51 %
Hyalgan	19 182	20 263	25 554	11 530	12 578
GR %		5,64 %	26,11 %		-50,78 %
Hyalgan MS (%)	31,1 %	29,8 %	32,4 %		16,2 %
Celkem Sinovial	4 725	5 403	5 949	6 501	7 092
GR %		14,35 %	10,11 %		19,21 %
Sinovial MS (%)	7,7 %	7,9 %	7,6 %		9,1 %
VZP	2014	2015	2016	2017 (1-11)	2017
Sinovial	2 801	2 568	2 440	2 814	3 070
GR %		-8,32 %	-4,98 %		25,81 %
Sinovial MS (%)	59,3 %	47,5 %	41,0 %		43,3 %
Sinovial ONE	1 924	2 835	3 508	3 617	3 946
GR %		47,35 %	23,74 %		12,48 %
Sinovial ONE MS (%)	40,7 %	52,5 %	59,0 %		55,6 %
Sinovial HL			1	70	76
GR %					
Sinovial HL MS (%)	0,0 %	0,0 %	0,0 %		1,1 %