

Analýza nákladové efektivity a analýza dopadu do rozpočtu ZP Fermathron

Obsah

Seznam zkratk.....	1
Seznam tabulek.....	1
Seznam obrázků	1
Léčba osteoartrózy	2
Kyselina hyaluronová.....	2
Hodnocení přípravku	4
Komparátor.....	4
Klinické studie srovnávající účinnost.....	5
Klinické studie srovnávající bezpečnost	6
Hodnocení dopadu do rozpočtu.....	6
Hodnocení nákladové efektivity.....	6
Citovaná literatura	7

Seznam zkratk

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

Seznam tabulek

Tabulka 1: Doporučení pro použití KH.....	3
Tabulka 2: Parametry hodnoceného přípravku a komparátoru	4
Tabulka 3: Charakteristika analýzy nákladové efektivity	6

Seznam obrázků

Obrázek 1: Varianty přípravku Fermathron	4
Obrázek 2: Lequesneův index a standardní odchylka ve studii McDonald (11).....	5
Obrázek 3: VAS skóre ve studii McDonald (11)	6

Léčba osteoartrózy

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).

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 léčen komplexně. Komplexní terapie sestává z léčby nefarmakologické, farmakologické a eventuálně chirurgické (1):

Předkládaný dokument prezentuje zhodnocení účinnosti, dopadu do rozpočtu a nákladové efektivity intraartikulárního podání kyseliny hyaluronové prostřednictvím přípravku Fermathron.

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 extrakcí z kohoutích hřebínků či 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). HA od různých výrobců se liší mírou a způsobem modifikace a množstvím křížových vazeb, což má vliv na klíčové parametry zdravotnického prostředku či léčiva. Zdroj HA (kohoutí hřebínky/biofermentace) má vliv i na čistotu produktu, kde živočišný původ může znamenat riziko nežádoucího obsahu zvířecích proteinů, a tedy i potenciálně vyšší riziko nežádoucích účinků.

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.

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).

Následující tabulka shrnuje aktuální doporučení pro intraartikulární podání KH:

Tabulka 1: Doporučení pro použití KH

Odborná společnost		doporučení pro použití KH
ČRS, 2012 (1)	Česká revmatologická společnost	<i>u pacientů s bolestivou OA kolenních kloubů, u kterých selhala nebo byla kontraindikována léčba nesteroidními antirevmatiky</i>
ESCEO, 2014 (4)	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis	<i>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</i>
EULAR, 2003 (5)	The European League Against Rheumatism	<i>jedna z možností ovlivnění bolesti i funkčnosti kolenního kloubu postiženého osteoartrózou na stejné úrovni jako použití SYSADOA</i>
OARSI, 2014 (6)	Osteoarthritis Research Society International	intraartikulární použití KH je nejisté
ACR, 2012 (7)	American College of Rheumatology	nemá pro použití KH v indikaci terapie osteoartrózy kolene žádná doporučení

AAOS, 2013 (8)	American Academy of Orthopaedic Surgeons	použití KH není silně doporučováno z důvodu nedostatku kvalitních studií
NICE, 2019 (9)	National Institute for Health and Care Excellence	nedoporučuje intraartikulární použití KH

Hodnocený přípravek

V současné době jsou na trhu dostupné tyto varianty přípravku **Fermathron**:

Název	Molekulová hmotnost HA	Hmotnost HA na injekci	Objem v injekci	Koncentrace hyaluronátu sodného	Dávkování	Kód VZP
Fermathron	1 milion Daltonů	20 mg	2 ml	1 %	3 injekce	0011193
Fermathron Plus	2 miliony Daltonů	30 mg	2 ml	1,50 %	3 injekce	0140362

Obrázek 1: Varianty přípravku Fermathron

Základní přípravek řady **Fermathron** obsahuje 1% roztok sterilního hyaluronátu sodného o hmotnosti 1 milion Daltonů. Obsahuje 20 mg HA v 2 ml předplněné injekční stříkačce. Jedná se o hyaluronát střední hmotnosti vhodný pro pacienty s **nižším stupněm gonartrózy**. Dávkování je jedna injekce týdně do postiženého kloubu po dobu 3 týdnů.

Fermathron Plus je pokračováním řady přípravků Fermathron. Jedná se o čirý 1,5% roztok sterilního vysokomolekulárního hyaluronátu sodného o hmotnosti 2 miliony Daltonů. Obsahuje 30 mg HA v 2 ml předplněné injekční stříkačce pro jedno použití. Je určen pro pacienty s **nižším až středním stupněm gonartrózy**. Doporučené dávkování je 1 injekce týdně po dobu 3 týdnů (10).

Společnou indikací pro všechny varianty je tedy **osteoartróza kolene, kyčelního, hlezenního a ramenního kloubu**.

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 hodnoceného přípravku a komparátoru

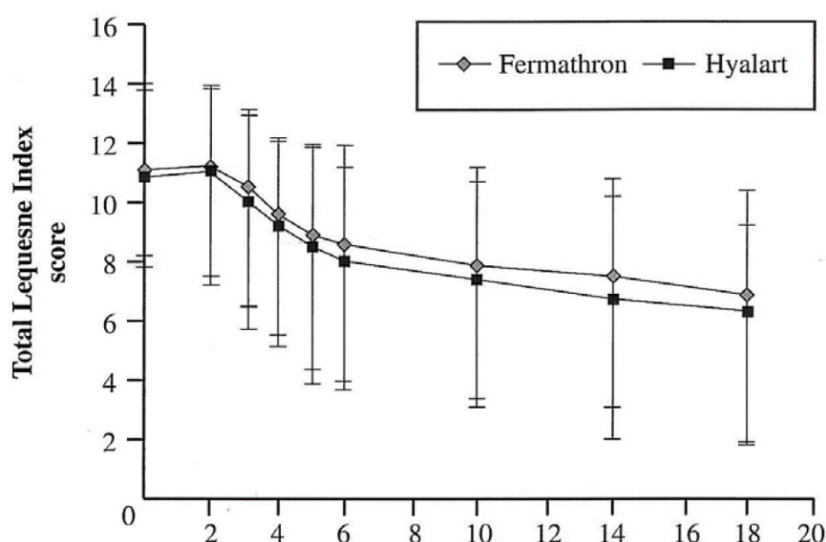
parametr	LP Hyalgan	ZP Fermathron
obsah LL	natrii hyaluronas 20 mg ve 2ml	1%; 1,5%; roztok sterilního hyaluronátu sodného
dávkování	1 injekce 1x týdně, po dobu pěti týdnů. Terapii je možné opakovat, ne však dříve než po šesti měsících.	Fermathron, Fermathron Plus: jedna injekce týdně do postiženého kloubu po dobu 3 týdnů.
molekulová hmotnost	500–730 kDa	Fermathron: 1 000 kDa Fermathron Plus: 2 000 kDa
způsob přípravy LL	extrakce z kohoutích hřebínků	kontinuální fermentace geneticky neupravené bakterie <i>Streptococcus equi</i>
maximální úhrada ze zdravotního pojištění	785,14 Kč tj. 5 injekcí = 3 925,7	553,15 Kč jedna injekce, tj. 3 injekce = 1 659,45 Kč

indikace	Léčba primární osteoartrózy nebo sekundární posttraumatické osteoartrózy (zejména gonartrózy).	léčba osteoartrózy kolene, kyčelního, ramenního a hlezenního kloubu
podmínky úhrady	A,E/ORT, REV (revmatologie, dětská revmatologie ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, traumatologie) 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. podávánými analgetiky a nesteroidními antirevmatiky, nebo u pacientů, u kterých je léčba p.o. podávánými analgetiky a nesteroidními antirevmatiky kontraindikována.	Léčbu indikuje ortoped nebo revmatolog 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. podávánými analgetiky a nesteroidními antirevmatiky, nebo u pacientů, u kterých je léčba p. o. podávánými analgetiky a nesteroidními antirevmatiky kontraindikována.

Klinické studie srovnávající účinnost

Účinnost Fermathronu v indikaci osteoartróza kolene byla porovnávána s přípravkem Hyalart (kyselina hyaluronová 20 mg ve 2 ml, získávaná extrakcí z kohoutích hřebínků, molekulová hmotnost 615 kDa, tedy shodné parametry jako léčivý přípravek Hyalgan) v randomizované multicentrické studii (11). Studie probíhala ve 12 centrech v Německu a zúčastnilo se jí 270 pacientů. V případě obou intervencí byla aplikována dávka 2 ml, s celkovou dávkou 5 injekcí v týdenních intervalech. Hlavním hodnoceným parametrem byl funkční Lequesneův index (hodnocení bolesti a dyskomfortu, maximální ušlé vzdálenosti a běžných aktivit u pacientů s osteoartrózou kolene), dále bylo hodnoceno použití další medikace a hodnocení bolesti prostřednictvím visual analogue scale (VAS).

Funkční Lequesneův index (LI) prokázal statisticky významný pokles ($p < 0,0001$) po 3 měsících od poslední injekce v obou skupinách. Pro skupinu léčenou Fermathronem byl 90% interval spolehlivosti 6,63-7,80; pro skupinu léčenou Hyalartem 6,08-7,23 (11).

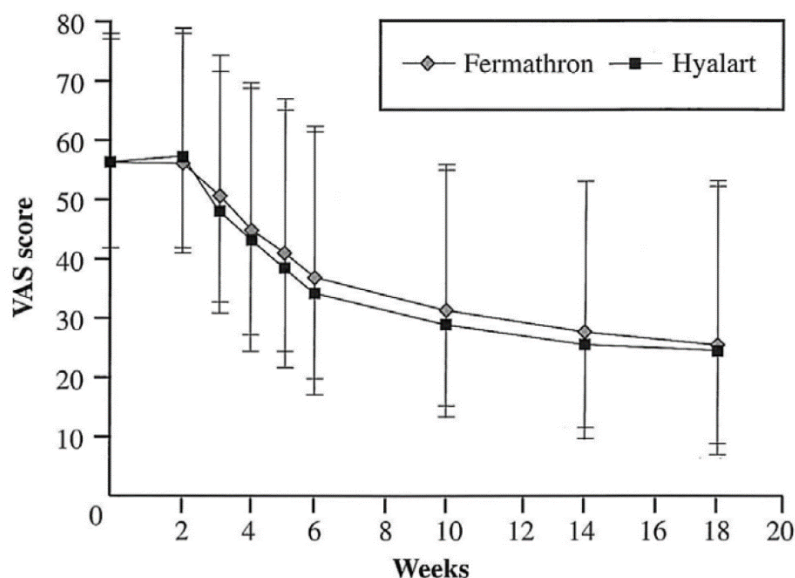


Obrázek 2: Lequesneův index a standardní odchylka ve studii McDonald (11)

Hodnocení bolesti vykazalo snížení bolesti bez statisticky významného rozdílu v obou hodnocených skupinách.

Celkově bylo pozorováno zlepšení LI a VAS skóre. 69,6 % pacientů se po léčbě cítilo „lépe“ a 72,4 % pacientů dokonce „mnohem lépe“. Toto zřetelné klinické zlepšení přetrvávalo alespoň 6 měsíců (10).

Pouze 9 pacientů v každé skupině požádalo o doplňkovou léčbu bolesti (11).



Obrázek 3: VAS skóre ve studii McDonald (11)

Klinické studie srovnávající bezpečnost

Bezpečnost přípravku Fermathron ve srovnání s přípravkem Hyalart byla taktéž hodnocena v randomizované multicentrické studii McDonald. Nežádoucí účinky, které by mohly souviset s podáním přípravků byly pozorovány u 24 pacientů ze skupiny léčené Fermathronem a 17 pacientů ze skupiny léčené Hyalartem, nejčastěji se jednalo o bolest kolene, ztuhlost nebo otok po podání přípravku. Nebyl shledán statisticky významný rozdíl ve frekvenci těchto nežádoucích účinků (11).

Hodnocení dopadu do rozpočtu

Vzhledem ke srovnatelné účinnosti i bezpečnosti ZP Fermathron lze předpokládat, že skupina pacientů léčených ZP Fermathron bude pouze podmnožinou pacientů doposud léčených LP Hyalgan. Výsledný dopad do rozpočtu bude šetřící z perspektivy plátce veřejného zdravotního pojištění.

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.

Tabulka 3: Charakteristika analýzy nákladové efektivity

Perspektiva	Plátce (zdravotní pojišťovna)
Typ analýzy	CMA

Cílová populace	pacienti s lehkou až středně těžkou primární osteoartrózou kolene
Komparátor	LP Hyalgan
Náklady	LP Hyalgan: 4 750,7 Kč/léčebný cyklus ZP Fermathron, Fermathron Plus: 1 601,31 Kč/léčebný cyklus

Náklady:

Jedinými uvažovanými náklady jsou náklady na přípravek a na podání.

Tabulka 4: Náklady 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**.

Tabulka 5: Náklady na 1 léčebný cyklus

Náklady na 1 léčebný cyklus, tedy 5 podání LP Hyalgan a 3 nebo 1 podání ZP Fermathron pak budou následující:

	LP Hyalgan	ZP Fermathron 3 dávkový
náklady na přípravek	5 x 785,14 = 3 925,7 Kč	737,53/2 = 368,77 Kč 3 x 368,77 = 1 106,31 Kč
náklady na podání	5 x 165 = 825 Kč	3 x 165 = 495 Kč
náklady celkem	4 750,7 Kč	1 601,31 Kč

Závěr:

Náklady na léčebný cyklus ZP Fermathron, bez ohledu na použitou variantu, jsou výrazně nižší než náklady na léčebný cyklus LP Hyalgan. Přípravek Fermathron tak při stejných klinických výsledcích z hlediska plátce generuje nižší náklady a lze jej tak považovat za nákladově efektivní.

Vzhledem k tomu, že přípravek Fermathron byl jako ekonomicky nejvýhodnější varianta stanoven referenčním přípravkem pro celou skupinu zdravotnických prostředků třídy III s obsahem HA, bylo by nepřiznání úhrady tomuto přípravku řešením neekonomickým a výrazně zatěžujícím rozpočet veřejného zdravotního pojištění.

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. **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.

8. **AAOS.** Treatment of Osteoarthritis of the Knee. 2013.

9. **NICE.** Management of osteoarthritis. 2019.

10. **Vysokomolekulární hyaluronáty sodné pro intraartikulární aplikaci - Fermathron - informační brožura.** <http://www.fermathron.sk/files/fermathron-brozura.pdf>. online 13.3.2019.

11. **McDonald, C., et al.** A randomised, controlled study to compare the performance and safety of two sources of sodium hyaluronate given as a viscosupplement by intra-articular injection to patients with osteoarthritis of the knee. *Journal of Clinical Research*. 2000.