

Sinovial®

(Sinovial® 0,8%, Sinovial® One, Sinovial® HL)

Elastoviskózní roztoky pro intraartikulární aplikaci
– zdravotnické prostředky)

Souhrn účinnosti, bezpečnosti a analýza budoucího
postavení v klinické praxi

&

Analýza nákladové efektivity
a dopadu do rozpočtu
v podmínkách České republiky

VALUE OUTCOMES s. r. o.

Štěpán Uherek
Tomáš Mlčoch
Tomáš Doležal

5.4.2019

OBSAH

OBSAH	2
PŘEHLED ZKRATEK	4
1 ÚVOD A SOUHRN	5
2 SOUHRN ÚČINNOSTI, BEZPEČNOSTI A POSTAVENÍ V KLINICKÉ PRAXI	6
2.1 OSTEOARTRÓZA A JEJÍ LÉČBA	6
2.2 KYSELINA HYALURONOVÁ V TERAPII OSTEOARTRÓZY	6
2.3 POSTAVENÍ V KLINICKÉ PRAXI	6
2.4 ZDROJOVÁ KLINICKÁ STUDIE.....	7
2.4.1 Souhrn účinnosti	9
2.4.2 Souhrn bezpečnosti	11
3 ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY.....	12
3.1 CÍL ANALÝZY	12
3.2 CÍLOVÁ POPULACE	12
3.3 HODNOCENÁ INTERVENCE	12
3.4 VÝBĚR A POPIS SROVNÁVANÉ INTERVENCE	12
3.5 POPIS A NASTAVENÍ ZDRAVOTNĚ EKONOMICKÉHO MODELU	13
3.6 VSTUPY DO MODELU	14
3.6.1 Klinická data.....	14
3.6.2 Náklady a spotřebovaná péče.....	18
3.7 VÝSLEDKY ANALÝZY NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY	19
3.8 ANALÝZA SENZITIVITY	21
3.8.1 Deterministická analýza sensitivity (DSA)	21
4 ANALÝZA DOPADU DO ROZPOČTU PLÁTCŮ.....	23
4.1 VSTUPY	23
4.1.1 Počet prodaných kusů ZP Sinovial	23
4.1.2 Náklady	27

4.2	VÝSLEDKY ANALÝZY DOPADU DO ROZPOČTU	27
4.3	ANALÝZA SENZITIVITY ANALÝZY DOPADU DO ROZPOČTU	29
5	DISKUSE	31
6	REFERENCE.....	32

PŘEHLED ZKRATEK

BIA	Analýza dopadu do rozpočtu
CEA	Analýza nákladové efektivity
DSA	Deterministická analýza senzitivity
MFC	Cena pro konečného spotřebitele
QALY	Rok života v plném zdraví
VAS	Vizuální analogová škála
WOMAC	Western Ontario McMaster Universities
WTP	Hranice ochoty platit
ZP	Zdravotnický prostředek

1 ÚVOD A SOUHRN

Zdravotnický prostředek (ZP) Sinovial je tvořen sterilní předplněnou stříkačkou obsahující roztok sodné soli kyseliny hyaluronové určené k nitrokloubní aplikaci. Indikován je pacientům s osteoartrózou hyalinních kloubů, kterým díky svým viskoelastickým vlastnostem pomáhá navrátit fyziologické a reologické vlastnosti. (1)

Předkládaný dokument je součástí elektronického ohlášení o zařazení předmětného zdravotnického prostředku do úhradové skupiny „Nekategorizované zdravotnické prostředky“ se 100% úhradou dle zákona 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

Farmakoeconomické hodnocení, v rámci kterého byla provedena analýza nákladové efektivity (CEA) a analýza dopadu do rozpočtu (BIA), se vztahuje na tři varianty ZP Sinovial, kterými jsou:

- Sinovial 0,8%;
- Sinovial One;
- Sinovial HL.

Analýza nákladové efektivity zkoumá poměr inkrementálních nákladů a efektů (ICER) technologie vůči komparátoru, za který bylo zvoleno placebo. Výsledky analýzy jsou velmi pozitivní, když se ICER všech variant ZP pohybuje hluboko pod uplatňovanou hranici ochoty platit v hodnotě 1 200 000 Kč/QALY. (2) Hodnoty ICER pro jednotlivé varianty jsou rovny:

- Sinovial 0,8% = 48 533 Kč/QALY;
- Sinovial One = 39 450 Kč/QALY;
- Sinovial HL = 61 232 Kč/QALY.

Dopad do rozpočtu veřejného zdravotního pojištění je v následujících pěti letech od stanovení požadované úhrady v součtu za všechny varianty ZP roven 34,7; 35,9; 37,0; 38,0 a 39,0 milionům korun.

Robustnost modelu nákladové efektivity i dopadu do rozpočtu byla otestována a potvrzena v deterministické analýze senzitivity.

Vzhledem k velice kladnému výsledku analýzy nákladové efektivity a faktu, že předmětný ZP je v současné době ve všech hodnocených variantách hrazen ze zdravotního pojištění ohlašovatel žádá o přiznání 100% úhrady prostředku v terapii pacientů s osteoartrózou kolenních kloubů, při zachování současného frekvenčního omezení.

Současně lze konstatovat, že výsledky předložené analýzy jsou přenositelné i na případ volby alternativní výše úhrady v hodnotě 50 % dle zákona 48/1997. V tomto scénáři lze výsledky považovat za velmi konzervativní, a to právě kvůli vyšším uvažovaným nákladům na hodnocenou intervenci, které vedou i k vyššímu poměru inkrementálních nákladů a efektů. Významně nadhodnocen je oproti tomuto případu i modelovaný dopad do rozpočtu s úhradou 100 %.

2 SOUHRN ÚČINNOSTI, BEZPEČNOSTI A POSTAVENÍ V KLINICKÉ PRAXI

2.1 Osteoartróza a její léčba

Osteoartróza je degenerativní onemocnění pohybové soustavy postihující nejčastěji váhonosné klouby končetin, páteř a drobné klouby rukou. Onemocnění je charakterizováno postupnou degradací hyalinní chrupavky a zužováním kloubní štěrbiny. Tento proces je doprovázen tvorbou osteofytů, změnami na okolních měkkých tkáních (synoviální membrána, kloubní pouzdro, vazy, šlachy svalů) a případně zánětem synoviální membrány. Popsané změny na kloubních strukturách se projevují bolestí a sníženou pohyblivostí v segmentu. Jedná se o vůbec nejčastější kloubní onemocnění, které se častěji vyskytuje u žen a jeho prevalence stoupá s věkem – postižena je více než polovina populace starší 65 let. (3)

Vzhledem k faktu, že dosud nebyla prokázána schopnost regenerace ani reparace kloubní chrupavky, léčba osteoartrózy je zaměřena zejména na zmírnění symptomů, zlepšení či zachování funkce a zpomalení progresu onemocnění. Terapie gonartrózy by dle současných doporučení měla být individuální a co nejkompexnější. V praxi tedy může zahrnovat léčbu nefarmakologickou (režimová opatření, kinezioterapie, fyzikální léčba atd.), farmakologickou (analgetika, antiflogistika, viskosuplementace) a případně chirurgickou, která je reprezentována zejména artroskopickými výkony či kloubními náhradami. (4)

2.2 Kyselina hyaluronová v terapii osteoartrózy

Kyselina hyaluronová je přirozenou součástí synoviální tekutiny. Díky svým viskoelastickým vlastnostem slouží k tlumení nárazů v kloubu a zastává také roli lubrikantu, který snižuje tření mezi artikulujícími plochami. Při osteoartróze dochází k depolymerizaci kyseliny hyaluronové, kvůli tomu klesá její koncentrace v synoviální tekutině, snižuje se její molekulová hmotnost a důsledkem je ztráta jejích viskoelastických vlastností. Popsaný jev má negativní vliv na biomechaniku kloubu a vede k ještě větší náchylnosti chrupavky k degeneraci. (3)

Intraartikulární (i.a.) aplikace kyseliny hyaluronové je nazývána viskosuplementace a jejím cílem je navrácení reologických vlastností, kterými kloub za fyziologických podmínek disponuje. Kromě zlepšení mechanických vlastností však byl prokázán také pozitivní vliv na subchondrální kost a syntézu proteoglykanů/glykosaminoglykanů či chondroprotektivní, protizánětlivé a analgetické účinky. (5) Terapie kyselinou hyaluronovou probíhá formou léčebné kúry zahrnující od jedné do několika intraartikulárních injekcí, které jsou podávány obvykle v týdenních intervalech. Počet aplikací se pak liší v závislosti na konkrétním zdravotnickém prostředku či názoru ošetřujícího lékaře.

Nástup účinků léčby je sice například oproti i.a. kortikosteroidům pomalejší, nicméně celkový efekt přetrvává výrazně déle. (6,7) Dle publikované metaanalýzy autorů Bannuru et al. (8) lze účinky kys. hyaluronové pozorovat ještě po 24 týdnech od aplikace, přičemž vrchol účinnosti lze zaznamenat okolo 8. týdnu po vpichu.

2.3 Postavení v klinické praxi

Využití viskosuplementace pro terapii osteoartrózy kolenních kloubů je zakotveno v doporučených postupech České revmatologické společnosti. (4) Autoři v doporučeních zmiňují velmi příznivý bezpečnostní profil kyseliny hyaluronové. Místní nežádoucí účinky jsou velmi ojedinělé s výskytem 2–4 %, což je srovnatelné s výskytem u intraartikulární aplikace fyziologického roztoku, tedy placeba.

Česká revmatologická společnost preparát doporučuje pacientům s bolestivou osteoartrózou kolenních kloubů, u kterých selhala nebo byla kontraindikována léčba nesteroidními antirevmatiky (NSA).

Jak informuje přehledový článek MUDr. Olejárové (9), ke kyselině hyaluronové zaujímá pozitivní stanovisko také mezinárodní odborná společnost – Osteoarthritis and Research Society International (OARSI), která je zavedla do svých doporučení pro gonartrózu.

Lze konstatovat, že viskosuplementace kyselinou hyaluronovou je odbornou veřejností považována za validní, léty prověřený a etablovaný způsob terapie osteoartrózy kolenních kloubů.

2.4 Zdrojová klinická studie

Analýza nákladové efektivity byla provedena s využitím dat klinické studie autorů Pavelky et al. z roku 2011. (10) Jedná se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, studii, která v non-inferiorním nastavení srovnávala účinnost a bezpečnost prostředku Sinovial 0,8% s dalším používaným viskosuplementačním preparátem Hylan G-F20 (komerční název Synvisc). Předností zvolené studie je fakt, že část jejích autorů včetně hlavního investigátora jsou čeští specialisté a v českých centrech byla rekrutována také část pacientů – to zaručuje věrohodnost a maximální přenositelnost dat o účinnosti a bezpečnosti. Současně studie hodnotí přímo předmětný zdravotnický prostředek a není tak nutné pro analýzu volit zástupný ZP s obsahem kyseliny hyaluronové, což by mohlo vést ke zkreslení výsledků.

Do studie byli rekrutováni pacienti ve věku 41 až 81 let se symptomatologickou osteoartrózou kolene (alespoň 3 měsíce) stupně 2–3 dle Kellgren-Lawrence škály. Zahrnuti byli pacienti s nedostatečnou odpovědí na NSA nebo s intolerancí k této léčbě (nežádoucí účinky atd.). Počáteční bolestivost byla hodnocena na vizuální analogové škále (VAS) o délce 100 mm. Aby byl pacient přijat, musel u nemocného kolene vykazovat bolest 40–79 mm včetně a u zdravého kolene méně než 30 mm.

Celkem bylo rekrutováno 380 pacientů, kteří byli následně randomizováni do skupin Sinovial (192) a Synvisc (188). Pacientům v obou kohortách byly na začátku sledovaného období aplikovány 3 injekce s daným preparátem, a to vždy s odstupem 1 týdne.

Primárním sledovaným parametrem byla změna v doméně bolesti škály WOMAC (Western Ontario McMaster Universities) mezi počátkem terapie a 26. týdnem. WOMAC je standardizovaný a běžně využívaný nástroj, pomocí kterého je možné měřit v klíčových komponentách bolesti, ztuhlosti a aktivity běžného života tíži osteoartrózy. Výsledek testu lze uvádět i součtem bodů v doménách, přičemž vyšší skóre indikuje horší stav a naopak. (11) Dotazník WOMAC byl přeložen do českého jazyka a v českém prostředí byl i úspěšně validován. (12) Sekundárními endpointy byla změna v ostatních doménách WOMAC a v celkovém skóre, Lequesnův algo-funkční index, celková bolest v předešlých 24 hodinách (měřeno na 100 mm VAS) či pacientem hodnocený celkový stav (měřeno na 100 mm VAS, kde 0=velmi špatný stav a 100=velmi dobrý stav).

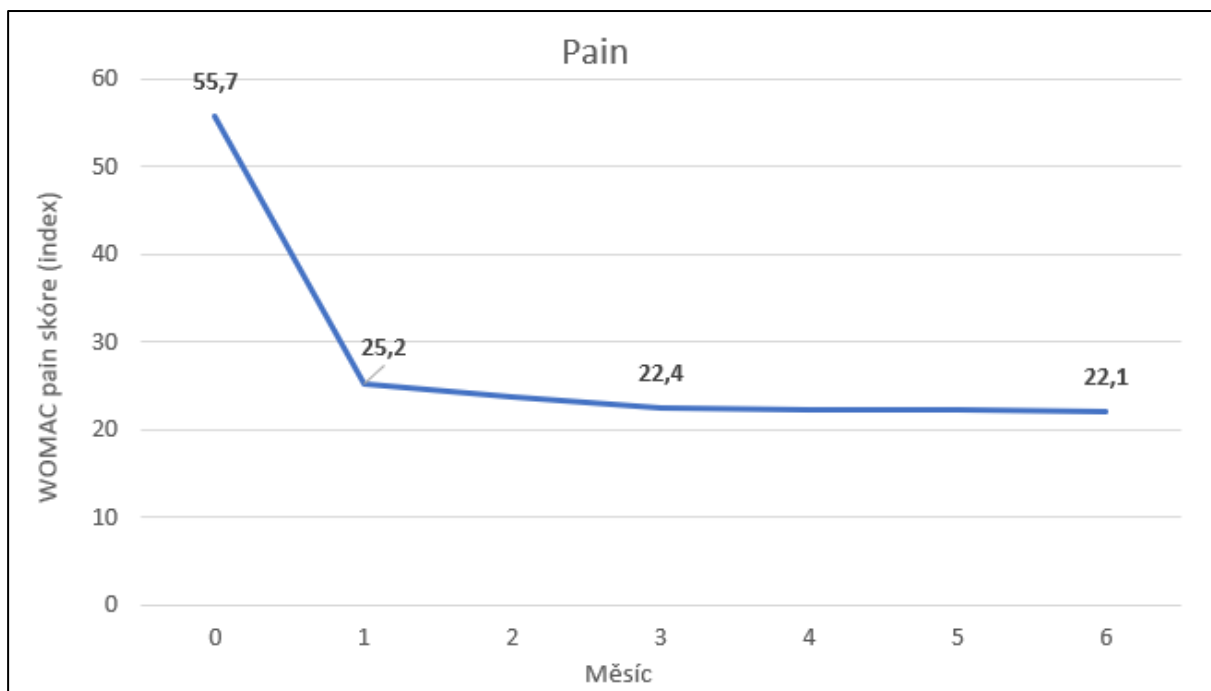
Tabulka 2-1 shrnuje demografické a základní klinické informace o rekrutovaných pacientech. Vzhledem k faktu, že analýza využívá pouze dat kohorty Sinovial, jsou prezentovány pouze informace této skupiny. Mezi skupinami nebyly evidovány žádné statisticky významné rozdíly.

Tabulka 2-1 - Vstupní charakteristika kohorty Sinovial

Charakteristika kohorty	Sinovial	Směrodatná odchylka
Počet pacientů	192	--
Počáteční věk (roky)	65,1	9,1
BMI	27,1	3,1
Počet žen (podíl %)	139 (72,4)	--
Doba od stanovení diagnózy	6,3 let	5,8
Kellgren-Lawrence stupeň	--	--
-stupeň 2	44,3 %	--
-stupeň 3	55,7 %	--
WOMAC skóre (indexováno k celku=100 %)	--	--
Celkem	53,3	12,9
-Bolest	55,2	10,8
-Ztuhlost	50,1	19,1
-Běžné denní aktivity	53,1	14,6

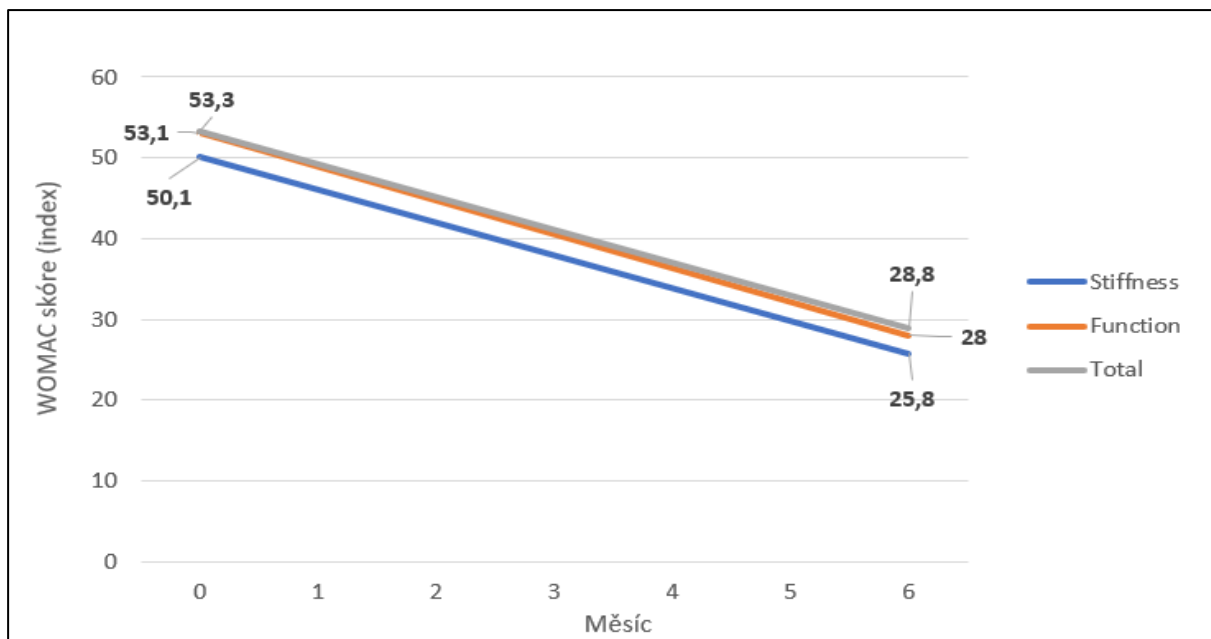
2.4.1 Souhrn účinnosti

Jak bylo zmíněno výše, účinnost byla hodnocena pomocí specifické škály WOMAC, která byla šetřena na počátku sledování, po 1 měsíci, po 3 měsících a na konci sledování, tedy po 6 měsících. Následující graf uvádí změnu domény bolesti WOMAC v intention-to-treat (ITT) populaci.



Obrázek 2-1 – Vývoj skóre v doméně bolesti (indexováno ke 100 %)

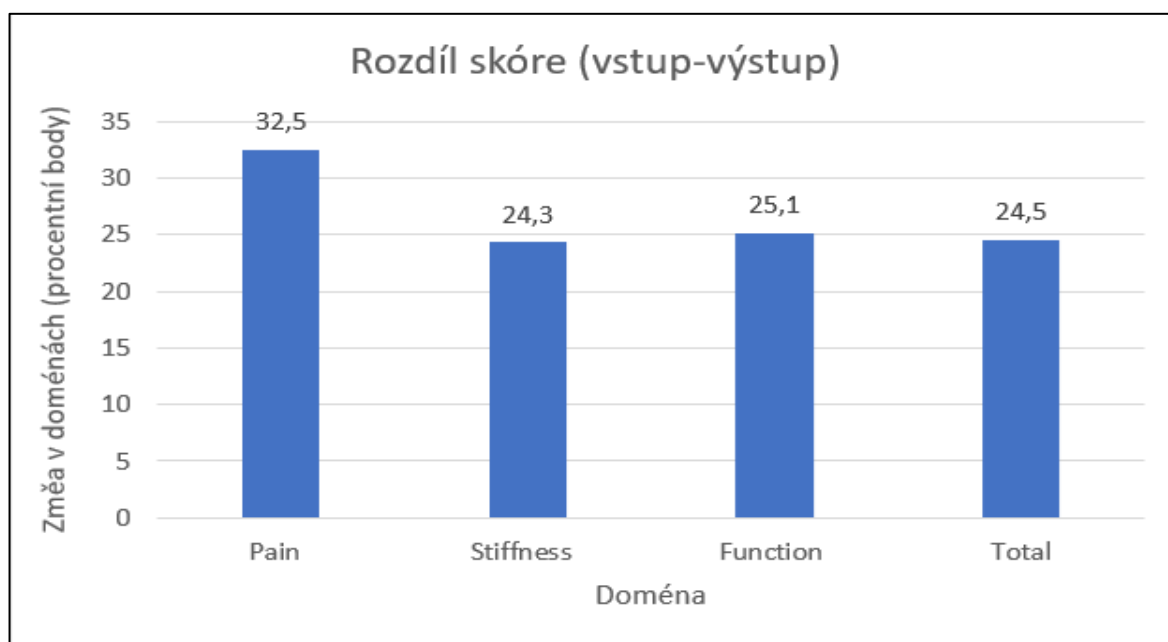
Graf níže prezentuje změny v ostatních komponentách WOMAC.



Obrázek 2-2 – Vývoj skóre v doménách WOMAC – sekundární endpointy (indexováno ke 100 %)

Vzhledem k faktu, že komponenty ztuhlost a funkce zastupovaly „pouze“ sekundární outcomes, nepublikovali autoři dílčí hodnoty těchto domén získané při průběžných vyšetřeních (1. s 3. měsíc). I přes to je patrné, že stejně jako u bolesti došlo po 6 měsících k výraznému zlepšení i u ztuhlosti a funkce. Analogicky k výsledkům změny bolesti lze předpokládat, že největší posun ve funkci a ztuhlosti, respektive celkovém skóre také nastal již v prvním měsíci od aplikace kyseliny hyaluronové.

Největší rozdíl mezi vstupním a výstupním vyšetřením evidovali pacienti v dimenzi bolesti, u ostatních domén byly změny srovnatelné (viz Obrázek 2-3).



Obrázek 2-3 - Změny v jednotlivých doménách

2.4.2 Souhrn bezpečnosti

V rámci studie byla hodnocena také bezpečnost terapie. Pacienti byli na každé prohlídce dotazováni, zda se u nich vyskytli nežádoucí účinky a případně jaké. Dále byla šetřena intenzita lokální bolesti po vpichu injekce, a to na škále 0–10.

Bolest v místě vpichu byla při první injekci průměrně hodnocena jako 3 z 10 a u následujících aplikací se bolest pacientů mírně snižovala.

V kohortě Sinovial byl evidován jeden nežádoucí účinek spojený s léčbou, a to bolest v místě vpichu injekce. Jediný závažný nežádoucí účinek, který byl v tomto rameni zaznamenán, byl posouzen jako nesouvisející s léčbou.

3 ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY

3.1 Cíl analýzy

Cílem analýzy je zhodnocení nákladové efektivity zdravotnických prostředků Sinovial 0,8%, Sinovial One a Sinovial HL v terapii osteoartrózy kolenního kloubu.

Analýza je součástí elektronického ohlášení o zařazení předmětného ZP do úhradové skupiny „Nekategorizované zdravotnické prostředky“ se 100% úhradou. Ohlašovatel přistoupil k zařazení prostředku do Nekategorizovaných ZP z důvodu neexistence náležité úhradové skupiny v rámci kategorizačního stromu dle přílohy č. 3 zákona 48/1997. (13) Ohlašovatel se dále domnívá, že 100% úhrada prostředku je vzhledem k velmi pozitivnímu výsledku analýzy nákladové efektivity adekvátní. Všechny tři zmíněné varianty zdravotnického prostředku jsou v současné době hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. (14)

3.2 Cílová populace

Cílovou populací jsou pacienti trpící bolestí či sníženou pohyblivostí kolenního kloubu v důsledku osteoartrózy s nedostatečnou odpovědí na terapii analgetiky a/nebo nesteroidními antirevmatiky (NSA).

3.3 Hodnocená intervence

Hodnocenou intervencí je roztok kyseliny hyaluronové registrovaný jako zdravotnický přípravek pod obchodním názvem Sinovial. Předmětný ZP je hodnocen v rámci terapie osteoartrózy kolenního kloubu.

Jak bylo naznačeno v kapitole 3.1, zdravotnických prostředků Sinovial je registrován ve třech provedeních, které se liší množstvím a koncentrací účinné látky, molekulovou hmotností či dávkovacím schématem. Specifikaci všech variant ZP uvádí Tabulka 3-1.

Tabulka 3-1 - Specifikace jednotlivých variant ZP Sinovial

Zdravotnický prostředek	Molekulová hmotnost	Množství účinné látky	Koncentrace	Počet dávek v léčebné kúře
Sinovial 0,8% (1)	800–1 200 kDa	16 mg/2 ml	0,8 %	3-5
Sinovial One (15)	800–1 200 kDa	50 mg/2,5 ml	2 %	1
Sinovial HL (16)	1 100–1 400 kDa + 80–100 kDa	32 mg (H) + 32 mg (L) /2 ml	3,2 %	2

3.4 Výběr a popis srovnávané intervence

Nákladová efektivita zkoumané technologie je vždy posuzována relativně, obvykle vůči současnému standardu léčby. (17) Jak bylo rozebráno v kapitole 2.1, terapeutických modalit využívaných v léčbě osteoartrózy kolene existuje celá řada. Na druhou stranu doposud neproběhla žádná klinická studie dostatečné kvality, která by poskytovala přímé srovnání Sinovialu s některým z potenciálních komparátorů. Studie autorů Pavelky et al. (10) současně zahrnuje pouze pacienty, kteří z některého důvodu nejsou vhodní k léčbě nesteroidními antirevmatiky. Z tohoto důvodu není možné tuto často využívanou skupinu léčivých přípravků považovat za vhodného komparátora.

Zároveň je ZP Sinovial, jakožto roztok kyseliny hyaluronové charakterizovaný pomalejším nástupem účinku, který u pacientů přetrvává po dobu několika týdnů až měsíců. To je výhoda oproti jiným užívaným terapiím, která rovněž znemožňuje jejich validní srovnání.

Na základě popsaného tedy ohlašovatel přistoupil k provedení analýzy nákladové efektivity v porovnání s placebem/žádnou terapií.

3.5 Popis a nastavení zdravotně ekonomického modelu

Nákladová efektivita předmětné technologie je hodnocena pomocí analýzy nákladů a užítu – Cost-utility analysis (CUA).

Data o účinnosti ZP Sinovial a od nich odvozený počet let v plném zdraví (quality-adjusted life-year QALY) léčených pacientů vychází ze zdrojové studie (10), ve které byli pacienti sledováni po dobu 6 měsíců. Vzhledem k faktu, že v současné době je preskripce terapeutické kúry každé z variant ZP Sinovial frekvenčně omezena právě na 6 měsíců (a je tedy možné po tomto časovém intervalu léčbu opět hradit), jeví se tento časový horizont jako vhodný i pro ekonomický model. Ohlašovatel tedy nepovažuje za nutné a ani vhodné, data o účinnosti extrapolovat za sledovaný interval klinické studie. Díky tomu analýza není zatížena nejistotou, kterou s sebou extrapolace dat přirozeně přináší. Na druhou stranu lze půlroční časový horizont považovat za vysoce konzervativní (tj. podhodnocující reálnou nákladovou efektivitu), a to z toho důvodu, že skóre WOMAC v rámci zdrojové studie bylo u výstupního vyšetření pacientů stále výrazně nižší, než na začátku sledování (Obrázek 2-1 a Obrázek 2-2). Je tedy na místě předpokládat určité přenesení (carry-over) efektu léčebné kúry i po skončení sledování, což vede k prodloužení intervalu do potenciálního zahájení další terapeutické sekvence oproti 6 měsícům, které v současnosti umožňuje frekvenční omezení prostředku. (14)

Výsledek analýzy je prezentován formou poměru inkrementálních nákladů a přínosů (ICER), jehož hodnota je porovnávána s hranicí ochoty platit (WTP). Hranice ochoty platit uplatňovaná v České republice je rovna 1 200 000 korun za získané QALY. (2)

Souhrn základních charakteristik analýzy shrnuje Tabulka 3-2.

Tabulka 3-2 - Základní nastavení analýzy nákladové efektivity

Typ analýzy	Cost-utility analýza
Software	Microsoft Excel pro MS Office 365
Perspektiva	Plátce (Zdravotní pojišťovny ČR)
Časový horizont	6 měsíců
Diskontní míra	Neuplatňuje se vzhledem k časovému horizontu
Hodnocená intervence	Sinovial 0,8%, Sinovial One, Sinovial HL
Srovnávaná intervence (komparátor)	Placebo/žádná terapie
Cílová populace	Pacienti s gonartrózou s nedostatečnou odpovědí či kontraindikováni k léčbě NSA
Hlavní zdroj dat o účinnosti	Klinická studie NCT00556608 (18)
Extrapolace dat	Neuplatňuje se
Přínosy (outcomes)	Roky života v plném zdraví (QALY)
Analýza sensitivity	Deterministická (DSA)

3.6 Vstupy do modelu

3.6.1 Klinická data

Jak bylo naznačeno výše, klinická data byla čerpána ze zdrojové klinické studie autorů Pavelky et al. (10). Tato studie sice hodnotila účinnost a bezpečnost specificky pro zdravotnický prostředek Sinovial 0,8%, avšak ohlašovatel předpokládá shodnou účinnost i pro další dvě provedení prostředku. V případě Sinovial One lze takto uvažovat z důvodu totožné molekulové hmotnosti obou prostředků (800-1 200 kDa) a také velmi blízké kumulativní dávky kys. hyaluronové v rámci terapeutické kúry, která se liší pouze počtem aplikací (3*16 mg u Sinovial 0,8% vs. 1*50 mg u Sinovial One). Byť je současná evidence poměrně omezená, Sinovial HL obsahující sofistikovaný hybridní komplex kyseliny hyaluronové s nízkou i vysokou molekulární hmotností se pak jeví jako ještě účinnější než běžné přípravky s kys. hyaluronovou vysoké molekulární hmotnosti. Oporu pro tento předpoklad můžeme najít ve studii autora Abate (19), který prokázal vyšší účinnost hybridních komplexů (Sinovial HL) oproti konvenčnímu prostředku s obsahem kys. hyaluronové (Sinovial One) u pacientů s koxartrózou. Další studii, prokazující pozitivní výsledky ZP Sinovial HL, publikovali autoři Papalia et al. (20). Sinovial HL v ní opět vyšel oproti kys. hyaluronové s vysokou molekulární hmotností jako účinnější, tentokrát u obézních pacientů s gonartrózou. Použití shodné účinnosti pro Sinovial HL a Sinovial One je tak dalším konzervativním předpokladem mírně podhodnocujícím výsledky modelu.

3.6.1.1 Mapping skóre WOMAC na utility EQ-5D

Úspěšnost léčby byla ve zdrojové studii zkoumána za pomoci specifického dotazníku WOMAC, avšak nedostatkem publikace je z pohledu ekonomického hodnocení absence šetření kvality života (QoL) generickým dotazníkem EQ-5D či jinou valuační metodou. Znalost QoL pacientů je nutná pro odvození QALY – klinického výstupu využívaného při konstrukci analýzy typu cost-utility.

Ze zmíněného důvodu byl proveden mapping skóre WOMAC na generické utility (EQ-5D). Ohlašovatel v dostupných databázích odborné literatury identifikoval 3 mappingové studie (21–23), které se zabývali vztahem mezi WOMAC a EQ-5D.

Po důkladné analýze byla za nejvhodnější publikaci zvolena ta autorů Wailoo et al. (21). Jedná se o nejrozsáhlejší mappingovou studii založenou na datech 1 768 pacientů s osteoartrózou ze španělského registru, kteří vyplnili jak dotazník WOMAC, tak EQ-5D. Autoři na základě dat z celkem 7 072 observací vytvořili five class mixture model (Obrázek 3-1) s velmi vysokou interní i externí validitou. Ta byla testována porovnáváním utilit odhadovaných modelem s utilitami, které byly skutečně pozorovány v kohortě pacientů (Obrázek 3-2). Právě významně vyšší validita modelu autora Wailoo byl hlavním důvodem, proč byl zvolen před modely prezentovaných ve zbylých 2 publikacích. (22,23)

		Class 1		Class 2		Class 3		Class 4		Class 5	
Parameter		p-value		p-value		p-value		p-value		p-value	
Within class	Pain/10	0.0166	0.260	−0.2357	0.000 ***	0.1475	0.000 ***	0.001	0.285	0.0116	0.600
	Stiffness/10	0.0118	0.583	−0.0287	0.760	−0.0182	0.662	−0.0029	0.057 *	0.0037	0.914
	Function/10	−0.0356	0.000 ***	−0.0274	0.103	−0.07	0.000 ***	−0.0003	0.087 *	−0.0403	0.000 ***
	Variance	0.0024	0.000 ***	0.0406	0.000 ***	0.0047	0.001 ***	0	0.000 ***	0.0058	0.002 ***
Random effects terms	Intercept	0.7636	0.000 ***	0.3762	0.000 ***	0.9662	0.000 ***	0.555	0.000 ***	0.2118	0.000 ***
	Age ¹	0.005	0.000 ***								
	Male	0.0083	0.000 ***								
	Variance	0.0016	0.000 ***								
Class probabilities	Intercept	8.8821	0.000 ***	7.0881	0.000 ***	11.4076	0.000 ***	5.1497	0.0004 ***		
	Pain/10	−5.1772	0.006 ***	−7.9363	0.000 ***	−13.4885	0.000 ***	−6.4654	0.0006 ***		
	Stiffness/10	−1.0227	0.625	−6.1566	0.004 ***	−0.7275	0.751	−1.0918	0.6023		
	Function/10	−1.3706	0.026 **	−0.9434	0.162	−2.0612	0.002 ***	0.37	0.5729		
	(Pain/10) ²	1.2266	0.114	2.3464	0.001 ***	4.5149	0.000 ***	1.4951	0.0568 *		
	(Stiffness/10) ²	−1.158	0.604	3.7049	0.156	−1.483	0.570	−1.3521	0.5465		
	(Function/10) ²	0.0797	0.286	0.1946	0.008 ***	0.2545	0.001 ***	−0.0626	0.4179		
EQ-5D estimates by class	Mean	0.678		0.124		0.881		0.557		0.106	
	Median	0.679		0.129		0.865		0.557		0.107	
	Min	0.307		−0.594		0.335		0.382		−0.377	
	Max	1		1		1		0.748		0.598	
	Proportion of ones	0.004		0.001		0.431		0.000		0.000	
	Prob of class membership	0.333		0.109		0.240		0.146		0.172	

Notes: ¹Age = (age-mean age in sample)/10. Mean sample age is 69 years.
 *: P<0.1, **: P<0.05, ***: P<0.01.

Obrázek 3-1 - Charakteristiky mappingového modelu dle Wailoo et al.

	Data	Mixture model	Linear model
Mean	0.5422	0.5421	0.5402
Median	0.620	0.636	0.552
SD	0.363	0.361	0.361
Minimum	−0.594	−0.594	−0.946
Maximum	1	1	1.942
Proportion of ones	15.02	14.81	1.121*

Obrázek 3-2 - Shrnutí výkonnosti zvoleného mappingového modelu

Pozn. Data=reálné hodnoty; Mixture model=hodnoty odhadnuté mixture modelem; Linear model=hodnoty odhadnuté linear modelem

Alternativní zvažované studie, které publikovali autoři Barton et al. (22) a Feng Xie et al. (23) disponovali výrazně menšími datasety (389 respektive 258 pacientů). Současně byla druhá jmenovaná publikace

založena na kohortě asijských pacientů, což může být částečnou překážkou v přenositelnosti modelu na evropskou populaci. Dále na rozdíl od autora Wailoo, který prezentoval sofistikovaný mixture model, předkládají oba autoři model založený na lineární regresi, jehož nedostatky vedoucí ke zkreslení odhadů diskutuje jak Wailoo, tak sám Barton. Shrnutí charakteristik modelů shrnuje Tabulka 3-3

Tabulka 3-3 - Shrnutí mappingových modelů

Autor modelu	Wailoo (21)	Feng Xie (23)	Barton (22)
Typ modelu	5-class mixture model	Lineární model	Lineární model
Velikost kohorty pac.	1 768	258	389
Původ kohorty	Španělsko (UK value set)	Čína, Malajsie, Indie	UK
Proměnné vstupující do modelu	Domény WOMAC	Domény WOMAC	Celkový WOMAC
Rok publikace	2014	2010	2008

Vzhledem k tomu, že zdrojová studie publikovala hodnoty WOMAC vyjádřené poměrem k maximální možné hodnotě v dané doméně, tedy relativně, bylo nutné tyto hodnoty v prvním kroku převést na hodnoty absolutní (hodnoty nacházející se v rozsahu stupnice dané domény). To bylo provedeno za znalosti rozsahu stupnic v jednotlivých doménách škály WOMAC (Tabulka 3-4)

Tabulka 3-4 - Rozsah možného skóre v doménách WOMAC (11)

Doména	Min	Max
Bolest	0	20
Ztuhlost	0	8
Funkce	0	68
Celkem	0	96

Vstupní hodnoty, výstupní hodnoty a jejich rozdíl před převodem a po převodu na absolutní hodnoty shrnuje Tabulka 3-5. Modelový výpočet vstupní hodnoty pro doménu bolesti je dán následovně: $(55,2/100)*20=11,04$.

Tabulka 3-5 - Přepočítání indexovaného skóre WOMAC na absolutní hodnoty

ITT	Index		Absolutně	
Doména	Vstup	Výstup	Vstup	Výstup
Bolest	55,2	22,7	11,04	4,54
Ztuhlost	50,1	25,8	4,008	2,064
Funkce	53,1	28	36,108	19,04
Celkem	53,3	28,8	51,168	27,648

Absolutní hodnoty byly následně s využitím Excelové kalkulačky, která je volně přístupná v appendixu publikace autora Wailoo (21), namapovány na obecné utility formátu EQ-5D (Tabulka 3-6). Průměrné vstupní skóre WOMAC odpovídá kvalitě života 0,417 a výstupní skóre hodnotě QoL 0,697.

Tabulka 3-6 – Výsledky mappingu WOMAC na EQ-5D

ITT	Hodnoty WOMAC		Odpovídající hodnota EQ-5D		
	Vstup	Výstup	Vstup	Výstup	Inkrement
Bolest	11,04	4,54	0,417	0,697	0,280
Ztuhlost	4,008	2,064			
Funkce	36,108	19,04			
Celkem	51,168	27,648			

3.6.1.2 Stanovení QALY modelovaných kohort

Získané QALY pro kohortu Sinovial byly stanoveny jako součin časového intervalu, po který byli pacienti sledováni (6 měsíců) a průměrné hodnoty kvality života, kterou pacienti v tomto intervalu disponovali. Využití aritmetického průměru lze považovat za konzervativní přístup, protože předpokládá lineární nárůst kvality života v čase mezi aplikací prostředku a výstupním vyšetřením. Jak ale naznačují výsledky zdrojové klinické studie (10), hlavní posun ve skóre WOMAC a analogicky i kvalitě života nastává již cca v prvním měsíci po aplikaci a pacienti tedy reálně ve sledovaném období stráví v lepší kvalitě života delší časový interval, než uvažuje předkládaný model.

Aritmetický průměr vstupní a výstupní hodnoty kvality života činí 0,557 $(=(0,417+0,697)/2)$. Po vynásobení časem stráveným v této kvalitě života (0,5 let) dostáváme 0,2785 získaných QALY $(0,557*0,5)$ v kohortě pacientů léčených Sinovialem.

Vzhledem k faktu, že zdrojová studie nedisponovala kontrolním ramenem pacientů léčených placebem tak, jak uvažuje předkládaná nákladová analýza, bylo nutné tuto kohortu simulovat. Model tedy předpokládá, že kontrolní skupina má totožné vstupní charakteristiky jako kohorta Sinovialu. Ohlašovatel uvažuje, že hodnota kvality života těchto nijak neléčených pacientů se ve sledovaném půl roce nijak nemění a průměrná hodnota QoL je tedy v tomto intervalu rovna počáteční 0,417. Opět lze diskutovat, že se jedná o relativně konzervativní předpoklad, a to vzhledem k tomu, že samovolné zlepšení jejich zdravotního stavu je poměrně nepravděpodobné. Naopak je reálné, že kvalita života těchto pacientů může v důsledku potenciálního zhoršení jejich onemocnění ještě klesnout.

Pacienti v kohortě placebo tedy během 6měsíčního follow-upu získají 0,2085 QALY $(0,417*0,5)$.

Tabulka 3-7 - Shrnutí kvality života v modelovaných kohortách

Kohorta	Vstup	Výstup	Inkrement	Průměr	Získané QALY*
Sinovial	0,417	0,697	0,28	0,557	0,2785
Placebo	0,417	0,417	0	0,417	0,2085
Rozdíl QALY					0,0700

*Pozn. – Získané QALY $=(Vstup+Výstup)/2$

3.6.2 Náklady a spotřebovaná péče

Náklady na každou z variant ZP Sinovial vychází z požadované úhrady, která odpovídá současné ceně pro konečného spotřebitele (MFC) dle Seznamu cen a úhrad ZP hrazených na poukaz (SCAU ZP). (14) Dávkování Sinovial 0,8% je uvažováno v souladu se zdrojovou studií, tedy 3 injekce za modelovaný horizont. U ostatních dvou provedení je počet injekcí v kůře stanoven na základě frekvenčního omezení uvedeného ve SCAU ZP a informací v příbalových letácích prostředků (13,14). Pacienti léčení pomocí Sinovial One obdrží jednu injekci a pacienti v kohortě Sinovial HL injekce 2. Podrobnosti shrnuje Tabulka 3-8.

Tabulka 3-8 - Náklady na akvizici ZP Sinovial

Varianta ZP	Úhrada	Počet dávek v kůře	Celková úhrada/náklady (za 6 měsíců)
Sinovial 0,8%	914,07 Kč	3	2 742,21 Kč
Sinovial One	2 543,17 Kč	1	2 543,17 Kč
Sinovial HL	1 924,77 Kč	2	3 849,54 Kč

Dále je do celkových nákladů započtena aplikace zdravotnického prostředku lékařem. Kalkulace nákladů na administraci vychází ze Seznamu zdravotních výkonů (24), kdy je uvažován výkon číslo 19210 – Diagnostická nebo léčebná punkce kloubní dutiny. V ambulancích ortopedie je vykazován také výkon číslo 66949 – Punkce kloubní s aplikací léčiva, ohodnocen 165 body, avšak konzervativně je uvažován právě nákladnější výkon č. 19210. Detail výpočtu nákladů na aplikaci uvádí Tabulka 3-9

Tabulka 3-9 - Náklady na aplikaci ZP Sinovial

Název výkonu	Číslo výkonu	Počet bodů	Hodnota bodu (25)	Jednotkové náklady
Diagnostická nebo léčebná punkce kloubní dutiny	19210	206	1,06	218,36 Kč

Celkové náklady na terapii konkrétní variantou prostředku jsou dány součtem nákladů na akvizici ZP a nákladů na jeho aplikaci (náklady na punkci*počet aplikací), náklady ve větvi placebo jsou zanedbány. Celkové náklady na terapii ZP Sinovial v jeho provedeních jsou uvedeny v Tabulka 3-10.

Tabulka 3-10 - Celkové náklady na terapii ZP Sinovial

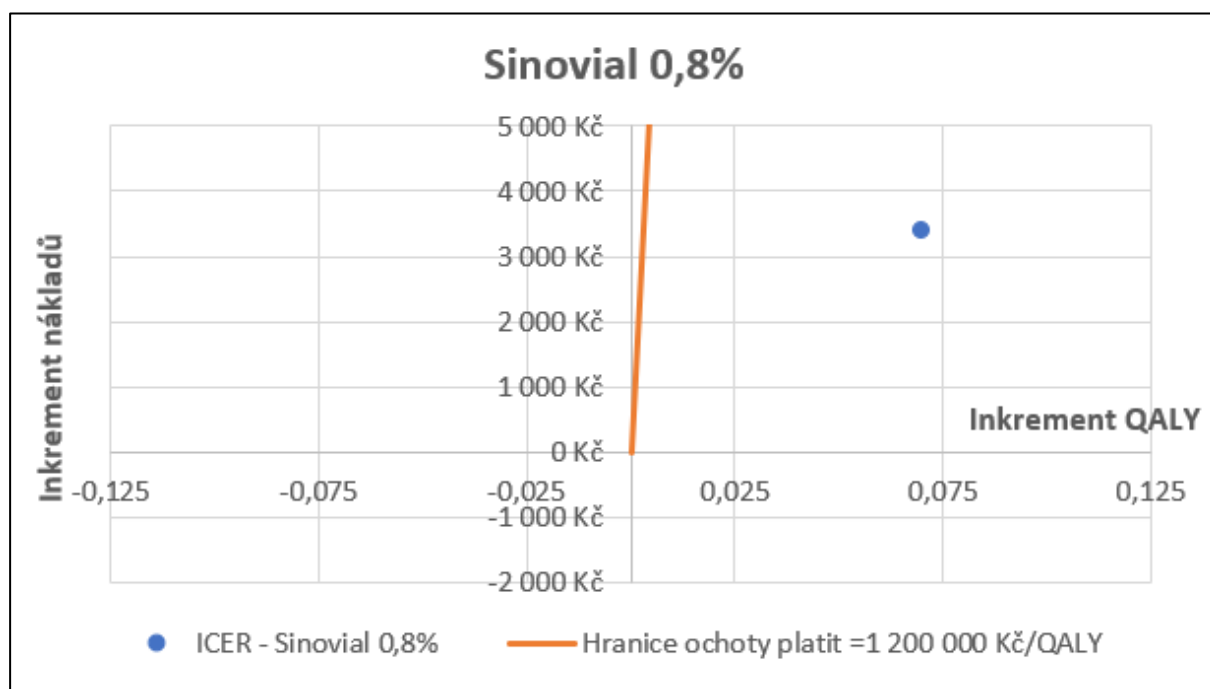
Varianta ZP	Náklady na akvizici ZP	Jednotkové náklady na administraci	Počet dávek v kůře	Celkové náklady na administraci	Celkové náklady (za 6 měsíců)
Sinovial 0,8%	2 742,21 Kč	218,36 Kč	3	655,08 Kč	3 397,29 Kč
Sinovial One	2 543,17 Kč		1	218,36 Kč	2 761,53 Kč
Sinovial HL	3 849,54 Kč		2	436,72 Kč	4 286,26 Kč

3.7 Výsledky analýzy nákladové efektivity

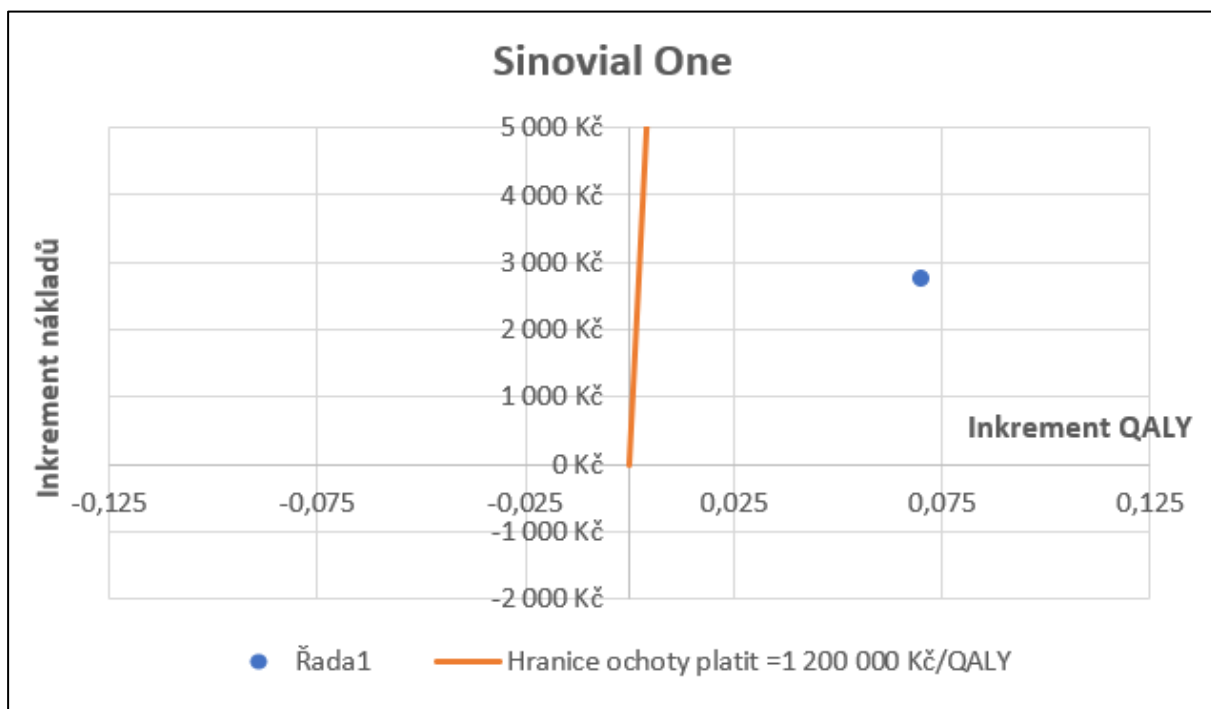
Výsledné poměry inkrementálních nákladů a přínosů (ICER=Kč/QALY) jsou prezentovány zvlášť pro každé provedení zdravotnického prostředku Sinovial. Lze konstatovat, že všechny varianty ZP jsou v terapii osteoartrózy kolenního kloubu v porovnání s placebem nákladově efektivní, kdy se ICER pohybuje hluboko pod hranicí ochoty platit. Výsledky analýzy nákladové efektivity uvádí Tabulka 3-11 a formou cost-effectiveness plane také Obrázek 3-3, Obrázek 3-4 a Obrázek 3-5.

Tabulka 3-11 - Výsledky základního scénáře CEA

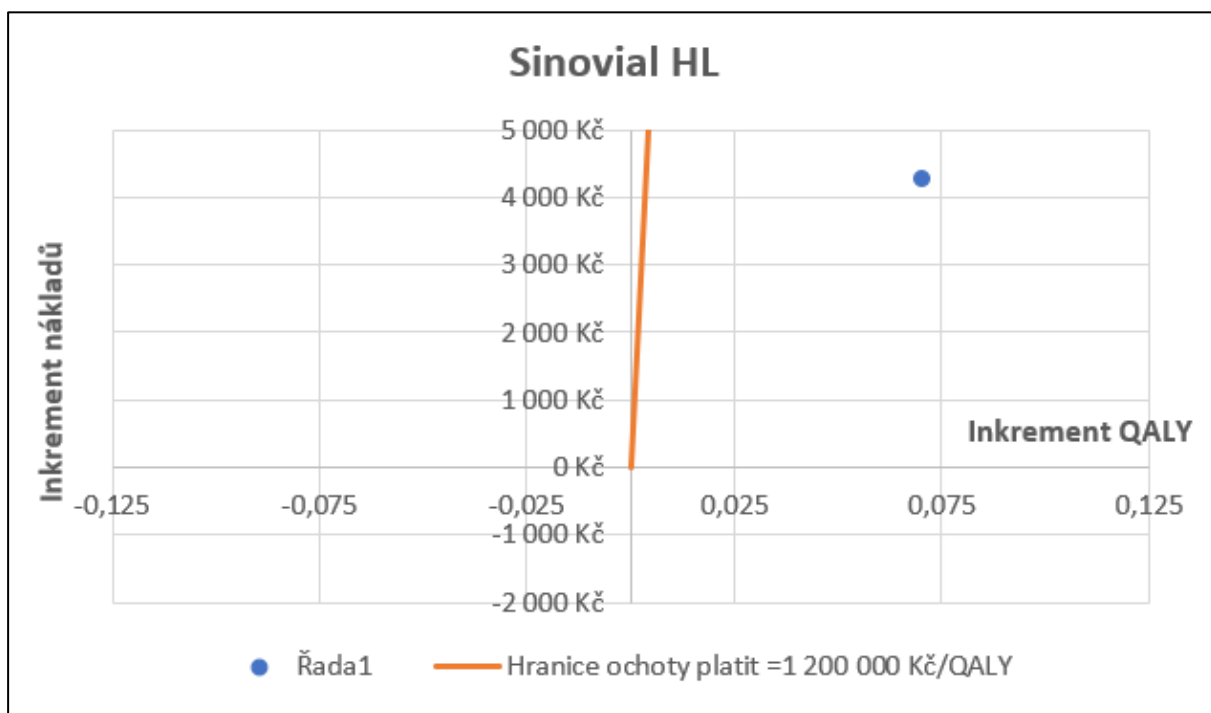
Varianta ZP	Inkrement nákladů	Inkrement QALY	ICER (Kč/QALY)
Sinovial 0,8 %	3 397 Kč	0,07	48 533
Sinovial One	2 762 Kč	0,07	39 450
Sinovial HL	4 286 Kč	0,07	61 232



Obrázek 3-3 - Výsledek CEA - Sinovial 0,8%



Obrázek 3-4 - Výsledek CEA - Sinovial One



Obrázek 3-5 - Výsledky CEA - Sinovial HL

3.8 Analýza senzitivity

Cílem analýzy senzitivity je testovat vliv změn jednotlivých vstupů na výsledky analýzy. V rámci předkládaného farmakoekonomického hodnocení byla provedena deterministická analýza senzitivity, která hodnotí citlivost modelu při změně vždy jedné proměnné v čase.

3.8.1 Deterministická analýza sensitivity (DSA)

Následující tabulka uvádí vstupy, které byly v deterministické analýze senzitivity testovány. Výběr testovaných proměnných byl proveden s ohledem na míru nejistoty v každé z nich. Je vhodné poznamenat, že rozpětí dosazovaných hodnot v rámci alternativních scénářů je poměrně široké, což vede k důkladnému ověření citlivosti modelu.

Tabulka 3-12 - Vstupy do DSA

Číslo	Testovaný vstup	Dosazovaná hodnota
1	Celkové náklady na terapii Sinovial	+/- 30 %
2	Zisk QALY v kohortě Sinovial	+/- 20 %
3	Zisk QALY v kohortě placebo	+/- 20 %

Výsledky analýzy senzitivity CEA jsou prezentovány pro každou variantu ZP samostatně v tabulkách níže.

Tabulka 3-13 – Výsledky DSA - Sinovial 0,8%

Číslo	Testovaný vstup	Dosazovaná hodnota	Inkrement nákladů	Inkrement efektů	ICER
0	Základní scénář	--	3 397 Kč	0,07	48 533
1	Celkové náklady na terapii Sinovial	+ 30 %	4 416 Kč	0,07	63 093
1	Celkové náklady na terapii Sinovial	- 30 %	2 378 Kč	0,07	33 973
2	Zisk QALY v kohortě Sinovial	+ 20 %	3 397 Kč	0,1257	27 027
2	Zisk QALY v kohortě Sinovial	- 20 %	3 397 Kč	0,0143	237 573
3	Zisk QALY v kohortě placebo	+ 20 %	3 397 Kč	0,0283	120 046
3	Zisk QALY v kohortě placebo	- 20 %	3 397 Kč	0,1117	30 414

Tabulka 3-14 – Výsledky DSA - Sinovial One

Číslo	Testovaný vstup	Dosazovaná hodnota	Inkrement nákladů	Inkrement efektů	ICER
0	Základní scénář	--	2 762 Kč	0,07	39 450
1	Celkové náklady na terapii Sinovial	+ 30 %	3 590 Kč	0,07	51 286
1	Celkové náklady na terapii Sinovial	- 30 %	1 933 Kč	0,07	27 615
2	Zisk QALY v kohortě Sinovial	+ 20 %	2 762 Kč	0,1257	21 969
2	Zisk QALY v kohortě Sinovial	- 20 %	2 762 Kč	0,0143	193 114
3	Zisk QALY v kohortě placebo	+ 20 %	2 762 Kč	0,0283	97 581
3	Zisk QALY v kohortě placebo	- 20 %	2 762 Kč	0,1117	24 723

Tabulka 3-15 – Výsledky DSA - Sinovial HL

Číslo	Testovaný vstup	Dosazovaná hodnota	Inkrement nákladů	Inkrement efektů	ICER
0	Základní scénář	--	4 286 Kč	0,07	61 232
1	Celkové náklady na terapii Sinovial	+ 30 %	5 572 Kč	0,07	79 602
1	Celkové náklady na terapii Sinovial	- 30 %	3 000 Kč	0,07	42 863
2	Zisk QALY v kohortě Sinovial	+ 20 %	4 286 Kč	0,1257	34 099
2	Zisk QALY v kohortě Sinovial	- 20 %	4 286 Kč	0,0143	299 738
3	Zisk QALY v kohortě placebo	+ 20 %	4 286 Kč	0,0283	151 458
3	Zisk QALY v kohortě placebo	- 20 %	4 286 Kč	0,1117	38 373

Z výsledků je patrné, že v každém ze scénářů zůstává ICER hluboko pod uplatňovanou hranicí ochoty platit v hodnotě 1 200 000 Kč/QALY. To svědčí o robustnosti modelu, jehož výsledky jsou i při významných změnách základních vstupů stabilní.

4 ANALÝZA DOPADU DO ROZPOČTU PLÁTCŮ

Analýza dopadu do rozpočtu (BIA) predikuje změnu nákladů vynaložených z veřejného zdravotního pojištění na léčbu předmětné diagnózy po aktualizaci úhrady pro zdravotnický prostředek Sinovial.

Dopad do rozpočtu je posuzován v souladu s nastavením analýzy nákladové efektivity. Jako komparátor v BIA ohlašovatel využívá placebo, respektive žádnou aktivní léčbu.

Model dopadu do rozpočtu zahrnuje pouze náklady na zdravotnický prostředek, náklady na aplikaci, které jsou uvažovány v CEA jsou zanedbány. Výsledky jsou prezentovány jako roční dopad do rozpočtu v prvních 5 letech od stanovení úhrady, bez aplikace diskontní míry.

Základní nastavení analýzy dopadu do rozpočtu uvádí Tabulka 4-1.

Tabulka 4-1 - Základní nastavení BIA

Parametr	Popis parametru
Cílová populace	Pacienti trpící osteoartrózou kolenního kloubu
Hodnocená intervence	Sinovial 0,8%, Sinovial One, Sinovial HL
Srovnávaná intervence	Žádná terapie/placebo
Náklady	Náklady na akvizici zdravotnického prostředku
Horizont	5 let
Diskontace	Bez diskontace
Perspektiva	Plátce – zdravotní pojišťovna

4.1 Vstupy

4.1.1 Počet prodaných kusů ZP Sinovial

Pro provedení analýzy dopadu do rozpočtu je zapotřebí stanovit počet léčených pacientů, respektive počet kusů ZP, který bude ve sledovaném období uhrazen z veřejných rozpočtů.

4.1.1.1 Sinovial 0,8%; Sinovial One

Počet uhrazených kusů byl pro Sinovial 0,8% a Sinovial One odhadnut na základě reálných spotřeb VZP v letech 2014–2017 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>) dle zákona 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím. (26) Součástí tohoto souboru byly jak údaje o počtu uhrazených ZP, tak o celkových výdajích na každý typ ZP.

Ohlašovatel v analýze dopadu do rozpočtu vychází z počtu uhrazených zdravotnických prostředků, což umožňuje zohlednit aktualizovanou úhradu pro nadcházející roky od jejího stanovení. Výchozí data z let 2014–2017 uvádí Tabulka 4-2.

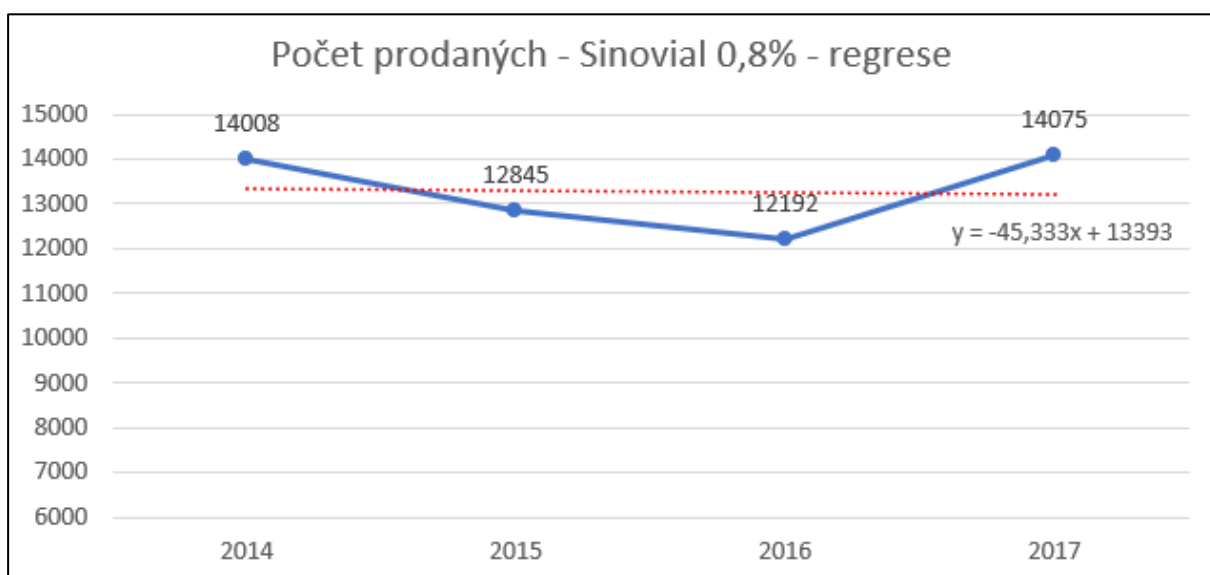
Tabulka 4-2 - Počty uhrazených ZP Sinovial dle VZP

Rok	2014	2015	2016	2017
Sinovial 0,8%				
-Celkové náklady	4 668 372 Kč	4 289 882 Kč	4 055 569 Kč	4 675 732 Kč
-Počet prodaných	8405	7707	7315	8445
Sinovial One				
-Celkové náklady	3 192 483 Kč	4 709 469 Kč	5 821 302 Kč	5 999 049 Kč
-Počet prodaných	1924	2835	3508	3617

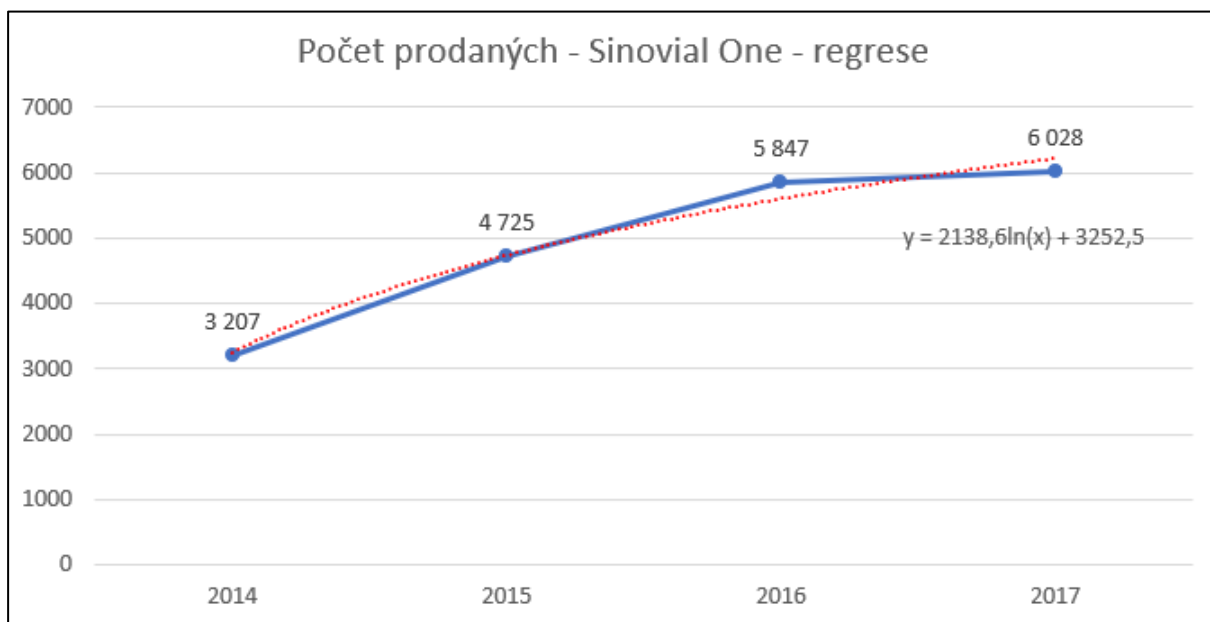
Počty prodaných ZP v jednotlivých letech byly v prvním kroku navýšeny o ZP uhrazené ostatními zdravotními pojišťovnami mimo VZP. Zde ohlašovatel uvažoval, že VZP hradí zdravotní služby 60 % z celkového počtu pojištěnců v ČR. Kalkulace celkového počtu uhrazených ZP je tedy provedena následujícím způsobem:

$$\text{Celkový počet uhrazených ZP} = \text{počet ZP uhrazených VZP} \cdot (100/60)$$

Takto získané počty uhrazených ZP z předcházejících let byly v MS Excel podrobeny regresní analýze, kdy byla vhodná parametrizace zvolena na základě vizuální inspekce. V případě Sinovial 0,8% byla provedena lineární regrese, data Sinovial One byla proložena křivkou lognormální. Graficky jsou výchozí data a jejich proložení znázorněna na následujících grafech (Obrázek 4-1, Obrázek 4-2).



Obrázek 4-1 - Regresní analýza počtu pacientů v letech - Sinovial 0,8%

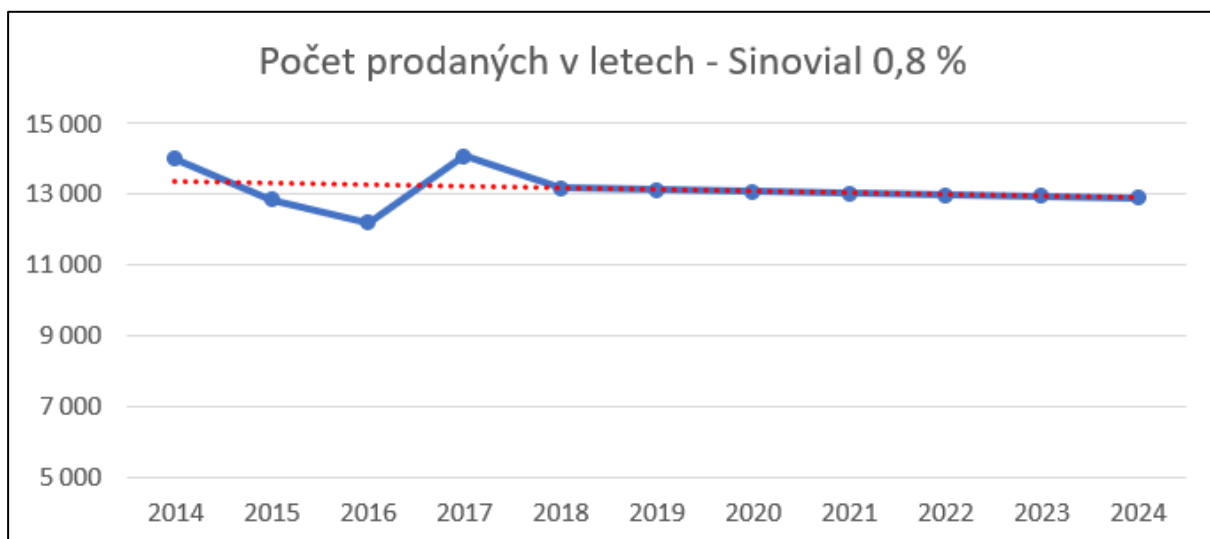


Obrázek 4-2 - Regresní analýza počtu pacientů v letech - Sinovial One

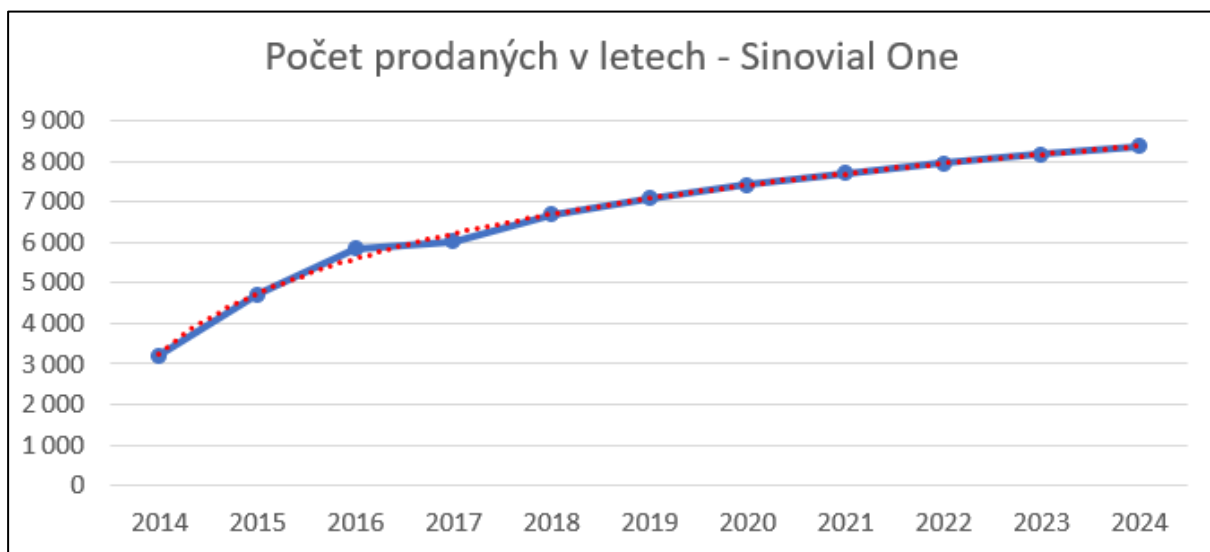
Se znalostí předpisu přímky/křivky získané proložení známých hodnot bylo možné tato data extrapolovat, a tedy odhadnout vývoj počtu uhrazených ZP i v následujících letech. Výsledek extrapolace včetně let 2018 a 2019, které nevstupují do BIA shrnuje Tabulka 4-5, Obrázek 4-3 a Obrázek 4-4.

Tabulka 4-3 - Výsledky extrapolace počtu prodaných ZP (kusy)

Rok	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Sinovial 0,8%	13166	13121	13076	13030	12985	12940	12894
Sinovial One	6694	7084	7414	7700	7951	8177	8381



Obrázek 4-3 - Výsledky extrapolace počtu prodaných ZP Sinovial 0,8%



Obrázek 4-4 - Výsledky extrapolace počtu prodaných ZP Sinovial One

4.1.1.2 Sinovial HL

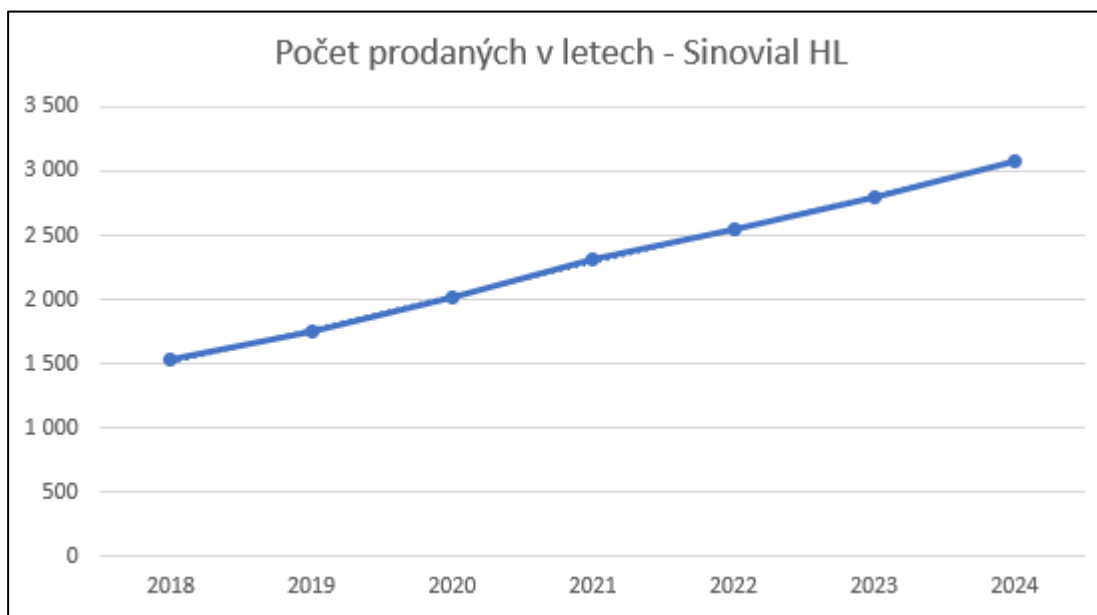
Sinovial HL je nejnovější z variant předmětného ZP a úhrada z veřejného zdravotního pojištění mu byla přiznána až koncem roku 2016. Z tohoto důvodu nebyly informace o spotřebách získané z datasetu VZP dostatečně zralé k provedení regresní analýzy.

Počty hrazených kusů ZP Sinovial HL byly tedy stanoveny na základě počtu prodaných kusů v roce 2018 a předběžného obchodního odhadu pro rok 2019. Tyto informace pochází z interních záznamů společnosti IBI s.r.o. tvořené komerčními odhady, které jsou založeny na reálných a očekávatelných prodejích na základě zpětné vazby z klinické praxe.

V roce 2018 bylo prodáno 1526 kusů a pro rok 2019 ohlašovatel očekává prodej 1750 kusů, což odpovídá meziročnímu nárůstu cca 15 %. Pro odhad let vstupujících do BIA byl totožný nárůst uvažován ještě následující dva roky (2020 a 2021). Pro zbylé roky (2022, 2023, 2024) je očekáván meziroční nárůst v hodnotě 10 %, neboť lze předpokládat částečné nasycení trhu a zpomalení růstu (Tabulka 4-5 a Obrázek 4-5).

Tabulka 4-4 - Výsledky odhadu počtu prodaných kusů ZP Sinovial HL

Rok	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Sinovial HL	1526	1750	2013	2314	2546	2800	3080
Meziroční nárůst	--	15 %	15 %	15 %	10 %	10 %	10 %



Obrázek 4-5 - Odhad počtu prodaných kusů ZP Sinovial HL

4.1.2 Náklady

Jak bylo naznačeno v úvodu kapitoly, do analýzy dopadu do rozpočtu vstupují náklady na akvizici zdravotnického prostředku, které jsou rovny navrhované úhradě z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Náklady na jeden kus každého typu zdravotnického prostředku Sinovial shrnuje následující Tabulka 4-5.

Tabulka 4-5 - Náklady na ZP Sinovial pro BIA

Provedení ZP Sinovial	Náklady na akvizici 1 kusu (14)
Sinovial 0,8%	914,07 Kč
Sinovial One	2543,17 Kč
Sinovial HL	1924,77 Kč

4.2 Výsledky analýzy dopadu do rozpočtu

Výsledný dopad do rozpočtu za jednotlivé roky analýzy byl kalkulován jako součin počtu prodaných ZP a výše úhrady. Čistý dopad do rozpočtu v porovnání s placebem/no-treatment vychází ve sledovaných letech (2020–2024) na 34,7; 35,9; 37,0; 38,0 a 39,0 milionů korun, přičemž největší měrou se na něm podílí náklady na Sinovial One.

Vypočtena byla také varianta čistého dopadu do rozpočtu oproti hypotetické či spíše realistické situaci se zachovanou původní úhradou. Takto vypočtený celkový dopad do rozpočtu, který lze považovat za reálný inkrement zátěže pro veřejné zdravotní pojištění oproti situaci před změnou úhrad, je v letech analýzy roven 13,5; 14,0; 14,5; 15,0 a 15,4 milionům korun. Detailní výsledky analýzy dopadu do rozpočtu plátců shrnuje Tabulka 4-6.

Tabulka 4-6 - Výsledky analýzy dopadu do rozpočtu (kompletní)

Kalendářní rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Rok pro BIA	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
Rok sledování	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ROZTOK ELASTOVISKÓZNÍ SINOVIÁL											
Dopad do rozpočtu za variantu (Kč)	7 780 621	7 149 803	6 759 282	7 792 887	7 282 958	7 257 882	11 952 077	11 910 639	11 869 202	11 827 764	11 786 327
Počet prodaných	14008	12845	12192	14075	13166	13121	13076	13030	12985	12940	12894
Úhrada (Kč)	553,15	553,15	553,15	553,15	553,15	553,15	914,07	914,07	914,07	914,07	914,07
ROZTOK ELASTOVISKÓZNÍ SINOVIÁL HL											
Dopad do rozpočtu za variantu (Kč)	--	--	1 383	179 773	1 266 153	1 452 010	3 873 600	4 454 640	4 900 104	5 390 114	5 929 125
Počet prodaných	--	--	2	217	1526	1750	2013	2314	2546	2800	3080
Úhrada (Kč)	--	--	829,72	829,72	829,72	829,72	1 924,77	1 924,77	1 924,77	1 924,77	1 924,77
ROZTOK ELASTOVISKÓZNÍ SINOVIÁL ONE											
Dopad do rozpočtu za variantu (Kč)	5 320 805	7 849 116	9 702 169	9 998 415	11 437 752	12 167 038	18 855 122	19 581 376	20 221 977	20 795 014	21 313 389
Počet prodaných	3207	4725	5847	6028	6893	7332	7414	7700	7951	8177	8381
Úhrada (Kč)	1 659,44	1 659,44	1 659,44	1 659,44	1 659,44	1 659,44	2 543,17	2 543,17	2 543,17	2 543,17	2 543,17
DOPAD DO ROZPOČTU CELKEM											
Celkový čistý dopad do rozpočtu (Kč)	13 101 425	14 998 919	16 462 834	17 971 074	19 986 863	20 876 930	34 680 798	35 946 654	36 991 282	38 012 892	39 028 841
Čistý dopad vůči původní úhradě (Kč)	--	--	--	--	--	--	13 475 054	14 041 627	14 501 305	14 962 848	15 433 274

4.3 Analýza senzitivity analýzy dopadu do rozpočtu

Podobně jako v případě CEA i analýza dopadu do rozpočtu byla testována z hlediska citlivosti výsledků na změnu jednotlivých vstupů. Pro deterministickou analýzu senzitivity byly zvoleny zejména ty vstupy, v důsledku jejichž změny lze předpokládat významný dopad na výsledky. Výčet měněných vstupů shrnuje Tabulka 4-7.

Tabulka 4-7 - Vstupy testované v analýze senzitivity BIA

Vstup	Scénář
Náklady na akvizici jednotlivých typů ZP Sinovial	+/- 10 %
Počet prodaných ZP v jednotlivých letech	+/- 15 %

Výsledky analýzy senzitivity dopadu do rozpočtu v milionech korun pro každý z typů ZP a také v celkovém součtu jsou shrnuty v následujících tabulkách.

Tabulka 4-8 - Výsledky analýzy senzitivity BIA (v milionech Kč) - Sinovial 0,8%

Vstup	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Základní scénář	11,95	11,91	11,87	11,83	11,79
1) Náklady na akvizici ZP +10 %	13,15	13,10	13,06	13,01	12,96
2) Náklady na akvizici ZP -10 %	10,76	10,72	10,68	10,64	10,61
3) Počet prodaných v letech +15 %	13,74	13,70	13,65	13,60	13,55
4) Počet prodaných v letech -15 %	10,16	10,12	10,09	10,05	10,02

Tabulka 4-9 - Výsledky analýzy senzitivity BIA (v milionech Kč) - Sinovial One

Vstup	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Základní scénář	18,86	19,58	20,22	20,80	21,31
1) Náklady na akvizici ZP +10 %	20,74	21,54	22,24	22,87	23,44
2) Náklady na akvizici ZP -10 %	16,97	17,62	18,20	18,72	19,18
3) Počet prodaných v letech +15 %	20,10	20,82	21,46	22,04	22,55
4) Počet prodaných v letech -15 %	17,61	18,34	18,98	19,55	20,07

Tabulka 4-10 - Výsledky analýzy senzitivity BIA (v milionech Kč) - Sinovial HL

Vstup	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Základní scénář	3,87	4,45	4,90	5,39	5,93
1) Náklady na akvizici ZP +10 %	4,26	4,90	5,39	5,93	6,52
2) Náklady na akvizici ZP -10 %	3,49	4,01	4,41	4,85	5,34
3) Počet prodaných v letech +15 %	4,45	5,89	7,45	9,43	11,93
4) Počet prodaných v letech -15 %	3,29	3,22	3,01	2,81	2,63

Tabulka 4-11 - Výsledky analýzy senzitivity BIA (v milionech Kč) – Celkový čistý dopad do rozpočtu

Vstup	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Základní scénář	34,68	35,95	36,99	38,01	39,03
1) Náklady na akvizici ZP +10 %	38,15	39,54	40,69	41,81	42,93
2) Náklady na akvizici ZP -10 %	31,21	32,35	33,29	34,21	35,13
3) Počet prodaných v letech +15 %	38,30	40,41	42,56	45,07	48,03
4) Počet prodaných v letech -15 %	31,07	31,68	32,08	32,42	32,72

Tabulka 4-12 - Výsledky analýzy senzitivity BIA (v milionech Kč) – Celkový čistý dopad vůči původní úhradě

Vstup	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Základní scénář	13,48	14,04	14,50	14,96	15,43
1) Náklady na akvizici ZP +10 %	16,94	17,64	18,20	18,76	19,34
2) Náklady na akvizici ZP -10 %	10,01	10,45	10,80	11,16	11,53
3) Počet prodaných v letech +15 %	16,84	17,89	18,97	20,27	21,85
4) Počet prodaných v letech -15 %	10,11	10,31	10,40	10,48	10,55

Výsledky dopadu do rozpočtu se v jednotlivých scénářích mění relativně nízkou měrou, kdy se rozdíly pohybují v jednotkách milionů korun. Z tohoto důvodu lze prezentovaný model dopadu do rozpočtu považovat za robustní.

5 DISKUSE

V rámci předkládaného zdravotně-ekonomického hodnocení byla vypracována analýza nákladové efektivity a analýza dopadu do rozpočtu. Jejich robustnost poté byla testována v deterministické analýze senzitivity (DSA).

CEA provedená v komparaci se simulovanou placebo kohortou vykázala pro všechny varianty ZP velmi příznivé výsledky, kdy hodnoty ICER nepřesáhly 70 000 Kč/QALY a zůstávaly stabilní i při změně vstupů v rámci DSA.

Z důvodu nedostatku publikované evidence byla pro všechny tři varianty prostředku uvažována shodná klinická účinnost, která byla čerpána z výsledků klinické zkoušky autora Pavelky et al. (10), která hodnotila účinnost a bezpečnost Sinovialu 0,8%. Žadatel si je vědom, že využití zástupných zdrojů pro Sinovial One a Sinovial HL může vnášet do výsledků jistou míru nejistoty, na druhou stranu se minimálně v případě prostředku Sinovial HL jedná o konzervativní předpoklad. Výsledky nákladové efektivity této varianty lze pokládat za podhodnocené, protože u preparátů s hybridním komplexem kyseliny hyaluronové, jejichž zástupcem je právě Sinovial HL, se předpokládá vyšší účinnost, než u konvenčních prostředků s vysokou molekulární hmotností. (19,20,27)

Konzervativní přístup byl zvolen také při odvozování klinické efektivity hodnocených prostředků. Zdrojová studie prezentuje výsledky průběžných vyšetření pouze pro WOMAC doménu bolesti a dílčí výsledky v dimenzích ztuhlost a aktivity běžného života v publikaci chybí. Z tohoto důvodu vychází kalkulace získaných QALY pouze z hodnot WOMAC na začátku a konci sledovaného období. Model nákladové efektivity tedy uvažuje lineární pokles všech dimenzí WOMAC (resp. nárůst kvality života) v průběhu studie, navzdory tomu, že v doméně bolesti pacienti vykázali významný pozitivní posun již v prvních týdnech po aplikaci ZP. V reálné klinické praxi tedy pacienti velmi pravděpodobně nabydou vyšší kvality života podstatně dříve, než je modelováno v rámci předkládaného hodnocení.

V neposlední řadě lze diskutovat, jaký dopad by mělo potenciální prodloužení časového intervalu v modelu nákladové efektivity. Nákladová efektivita je modelována v souladu s trváním klinické studie na 6 měsíců od aplikace ZP. Při podrobnější analýze výsledků studie si lze povšimnout, že na konci půlročního follow-upu lze stále zaznamenat efekt léčby, který se projevuje významně sníženými hodnotami WOMAC oproti vstupnímu vyšetření (Obrázek 2-1). Je tedy na místě domnívat se, že efekt léčby přetrvává déle než sledované období a současně horizont modelu nákladové efektivity. Při hypotetickém prodloužení modelu by tedy pacienti pravděpodobně dále setrvali na vyšší kvalitě života při zachovaných nákladech, což by vedlo ke snížení hodnoty ICER.

Analýza dopadu do rozpočtu vychází z požadované úhrady pro varianty ZP Sinovial a odhadů prodaných/uhrazených kusů prostředku. Tyto odhady byly provedeny na základě extrapolace dat o reálných prodeích Sinovialu v letech předcházejících analýze. Alternativní způsob konstrukce analýzy, například na základě odhadu počtu pacientů vhodných k léčbě předemtným viskosuplementačním prostředkem, je problematický. To zejména kvůli nedostatku dat o počtu potenciálních pacientů vhodných k léčbě ZP Sinovial a také problematickému odhadu tržní penetrace vzhledem k velkému množství léčebných modalit určených pacientům s osteoartrózou. Zvolený přístup se na základě popsaného jeví jako nejvhodnější.

Na základě provedeného zdravotně-ekonomického hodnocení lze tvrdit, že zdravotnický prostředek Sinovial je ve všech prezentovaných variantách bezpečnou a klinicky i nákladově efektivní léčebnou metodou pro pacienty trpící osteoartrózou kolenních kloubů.

6 REFERENCE

1. Sinovial 0,8% - příbalový leták.
2. SÚKL. Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity [Internet]. 2017. Available from: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>
3. Dungl P. Ortopedie, 2. přepracované a doplněné vydání. Vol. 2014. Grada;
4. Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů [Internet]. [cited 2019 Feb 18]. Available from: http://www.revmatologicka-spolecnost.cz/dokumenty/Doporučení_pro_lecibu_osteoartrozy.pdf
5. Altman R, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Oct 26;16(1):321.
6. WANG F, HE X. Intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2015 Feb;9(2):493–500.
7. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009 Dec 15;61(12):1704–11.
8. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011 Jun 1;19(6):611–9.
9. Olejárová M. Současná mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu gonartrózy. Med. pro praxi; 2010.
10. 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 Cartilage. 2011 Nov;19(11):1294–300.
11. WOMAC Osteoarthritis Index [Internet]. Physiopedia. [cited 2019 Mar 26]. Available from: https://www.physio-pedia.com/WOMAC_Osteoarthritis_Index
12. Olejárová M. Hodnocení funkčního postižení u pacientů s gonartrózou - validizace české verze dotazníku WOMAC [Internet]. 2005 [cited 2019 Mar 25]. Available from: http://www.revmatologicka-spolecnost.cz/dokumenty/Hodnoceni_WOMAC.pdf
13. 48/1997 Sb. Zákon o veřejném zdravotním pojištění [Internet]. Zákony pro lidi. [cited 2019 Mar 25]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48>
14. SÚKL. Seznam cen a úhrad ZP hrazených na poukaz [Internet]. 2019. Available from: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-cen-a-uhrad-zp-hrazenych-na-poukaz-k-1-4-2019>
15. Sinovial One - příbalový leták.
16. Sinovial HL - příbalový leták [Internet]. [cited 2019 Mar 22]. Available from: https://ibi.cz/soubory/22-sinovial-hl_pil.pdf
17. Doporučené postupy České farmakoekonomické společnosti (ČFES) pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR. ČFES; 2016.

18. Efficacy Study of Intra-articular Hyaluronic Acid in the Knee Osteoarthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Mar 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00556608>
19. Abate M, Salini V. Efficacy and safety study on a new compound associating low and high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017 Mar;30(1):89–93.
20. Papalia R, Russo F, Torre G, Albo E, Grimaldi V, Papalia G, et al. Hybrid hyaluronic acid versus high molecular weight hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in obese patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 27;31(4 Suppl 2):103–9.
21. Wailoo A, Hernandez Alava M, Escobar Martinez A. Modelling the relationship between the WOMAC osteoarthritis index and EQ-5D. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Mar 12;12:37.
22. Barton GR, Sach TH, Jenkinson C, Avery AJ, Doherty M, Muir KR. Do estimates of cost-utility based on the EQ-5D differ from those based on the mapping of utility scores? *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Jul 14;6:51.
23. Feng Xie. Use of a Disease-Specific Instrument in Economic Evaluations: Mapping WOMAC onto the EQ-5D Utility Index. *Value Health*. 2010;
24. Výkony - Zdravotní výkony [Internet]. [cited 2019 Mar 26]. Available from: <https://szv.mzcr.cz/Vykon>
25. 201/2018 Sb. Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2019 [Internet]. *Zákony pro lidi*. [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2018-201>
26. 106/1999 Sb. Zákon o svobodném přístupu k informacím [Internet]. *Zákony pro lidi*. [cited 2019 Apr 2]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1999-106>
27. MEDICAL TRIBUNE CZ > Postavení kyseliny hyaluronové v léčbě osteoartrózy [Internet]. [cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://www.tribune.cz/clanek/41371-postaveni-kyseliny-hyaluronove-v-lecbe-osteoartrozy>

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

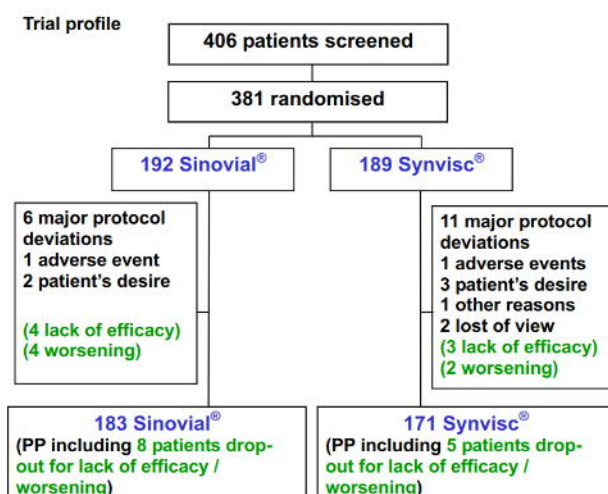
Během studie byla zakázána analgetická medikace (NSAID, opiáty, topická terapie NSAID, intra-arteriální kortikosteroidy) s výjimkou paracetamolu nebo chronicky užívané medikace ve stávající dávce.

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:

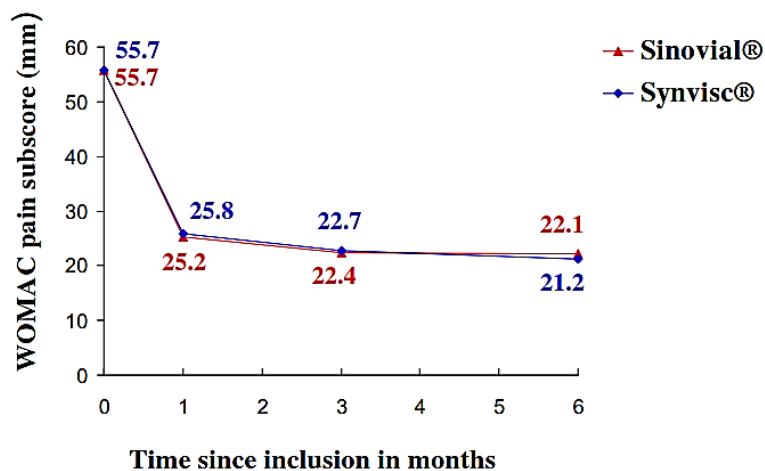
- Sinovial® 0,8 % jednou týdně po dobu 3 týdnů s následnou observací do týdne 26
- Synvisc® 0,8 % jednou týdně po dobu 3 týdnů s následnou observací do týdne 26

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.

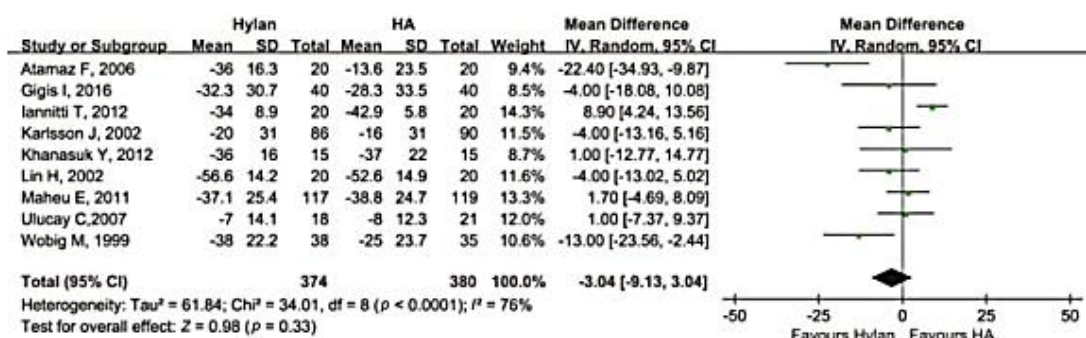
Vybrány byly klinické studie odpovídající vysokým kritériím kvality z období 1999-2016.

Srovnávané parametry zahrnovaly:

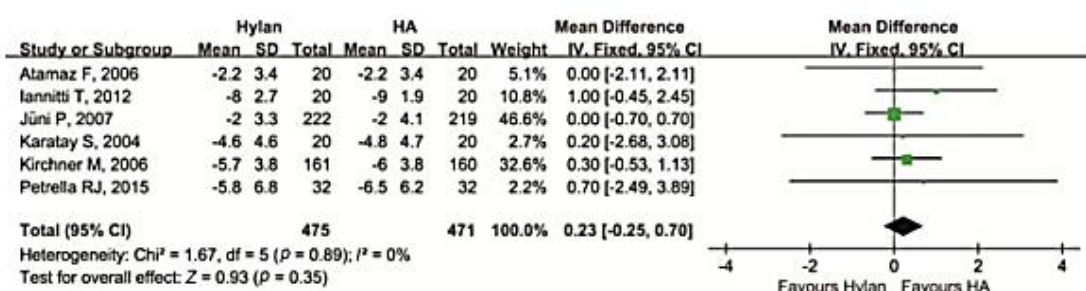
- VAS škálu bolesti
- WOMAC skóre bolesti
- WOMAC funkční skóre

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

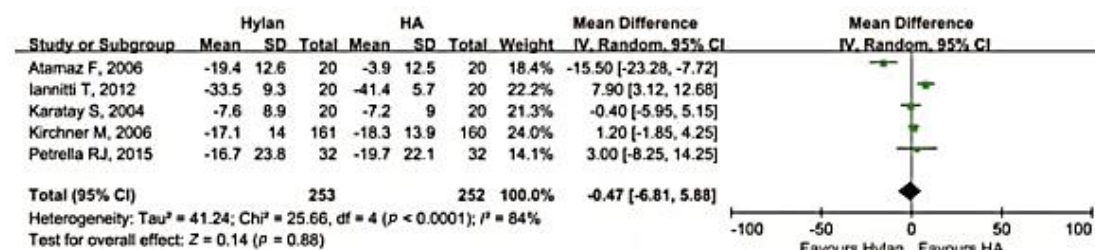
Obrázek 3: Srovnání v parametru VAS pro bolest



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.

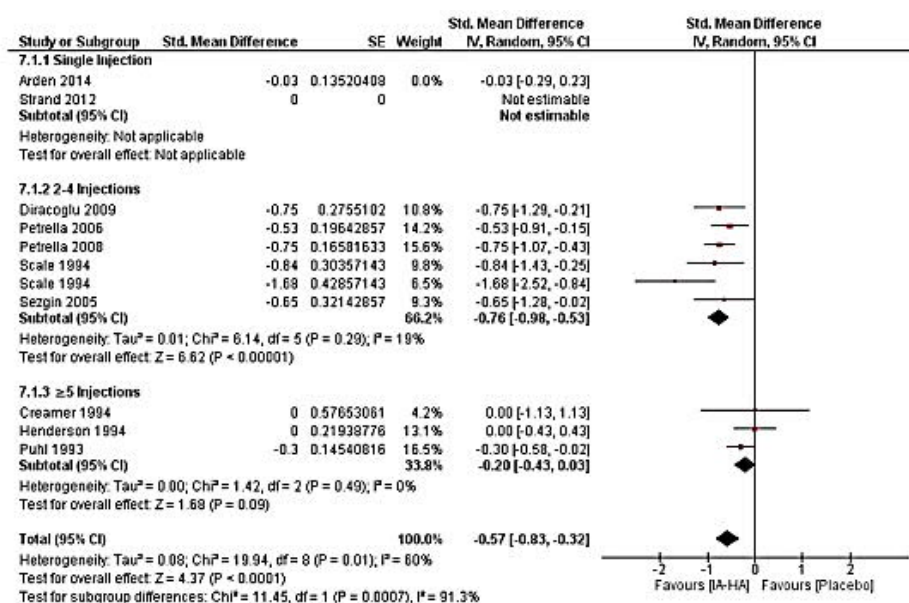
Většina ze zařazených studií byla z Evropy (63,3 %) nebo Severní Ameriky (23,3 %). V zařazených studiích bylo léčeno téměř 6 tisíc pacientů s OA. Ve 4 studiích byla podána pouze 1 injekce; v 16 studiích 2-4 injekce a v 11 studiích 5 nebo více aplikací. Podaná HA byla jak nízké, tak i střední a vysoké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

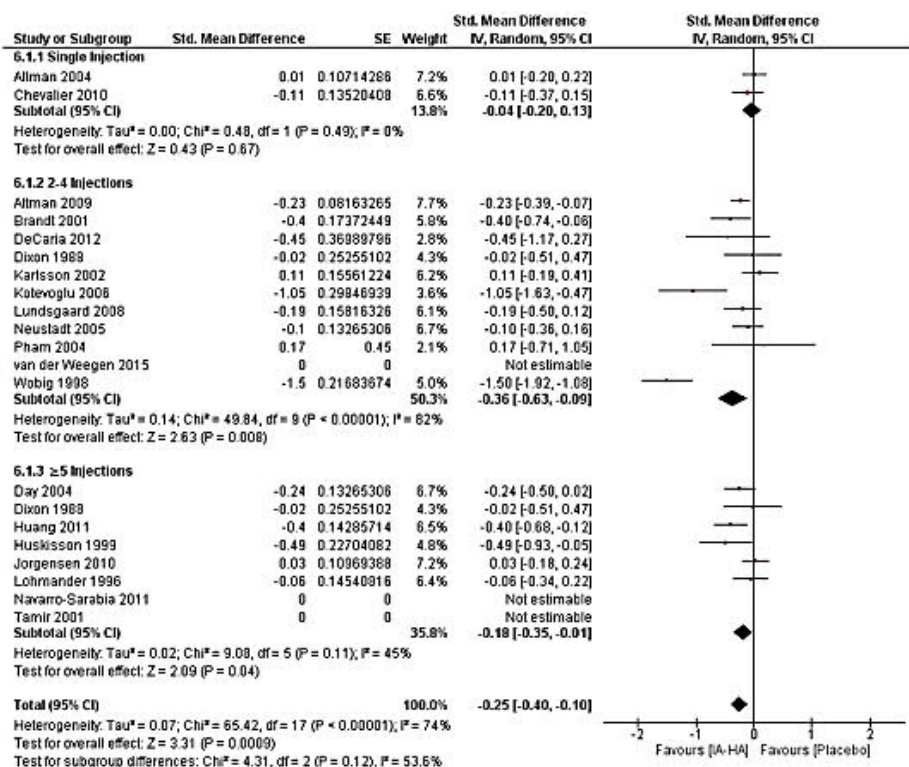
V měsíci 6 nebyl výsledek statisticky významný u pacientů s 1 podáním IA-HA vs. placebo ($p = 0,67$). Ve skupině se 2-4 aplikacemi přetrvávala vysoce signifikantní statistická významnost ($p < 0,0001$). Ve skupině s ≥ 5 aplikacemi bylo rovněž zaznamenáno statisticky signifikantní zlepšení bolesti ve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

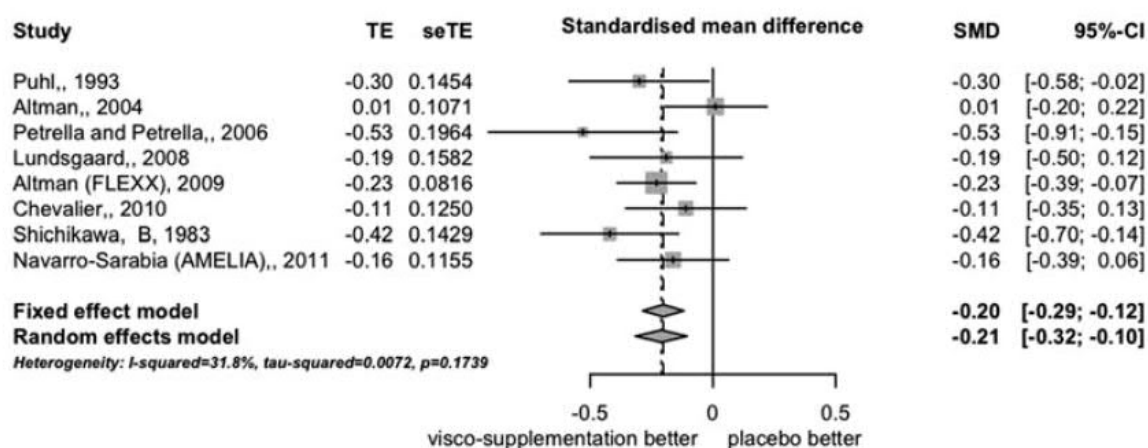
Závěr: Na základě této meta-analýzy byla prokázána účinnost opakovaně podané HA intra artikulárně, přičemž se 2-4 podání jeví jako optimální ve vztahu k účinnosti i bezpečnosti.

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

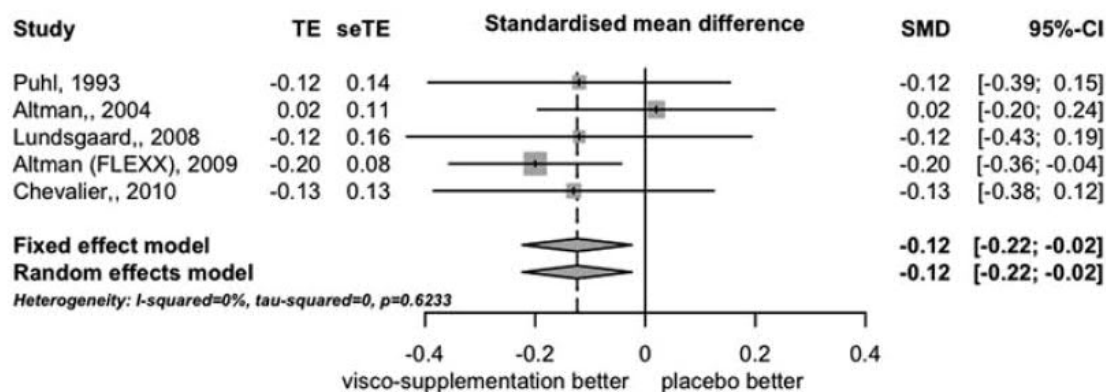
Jedná se o další meta-analýzu z roku 2015, kterou žadatel uvádí proto, že zahrnovala dvojitě zaslepené studie s malým rizikem zkreslení (bias). Bylo hodnoceno 8 RCT (2 199 randomizovaných pacientů), kteří byli léčeni buď IA-HA nebo placebem. Hodnoceným parametrem byla redukce bolesti a zlepšení funkce 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 SINOVIOL HL navíc díky specifické patentované úpravě roztoku vstupují do vzájemné interakce, což se projevuje unikátními reologickými vlastnostmi přípravku SINOVIOL 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 přepočty 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 $\pm$ 10 %
- Celkový tržní podíl Sinovial, při zachování podílu jednotlivých přípravků Sinovial a při změně tržního podílu Hyalgan – rozmezí $\pm$ 20 %
- Tržní podíl Sinovial ONE $\pm$ 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 %