

Joyflex One®

Elastoviskózní roztok pro intraartikulární aplikaci

(zdravotnický prostředek)

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
Martin Kubeš
Tomáš Mlčoch
Tomáš Doležal

19.8.2020

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 KLINICKÁ ÚČINNOST	7
2.4.1 Souhrn účinnosti	8
2.4.2 Souhrn bezpečnosti	9
3 ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY.....	10
3.1 VSTUPY A ZÁKLADNÍ NASTAVENÍ MODELU	10
3.1.1 Cíl analýzy	10
3.1.2 Typ analýzy.....	10
3.1.3 Perspektiva hodnocení	11
3.1.4 Hodnocená intervence.....	11
3.1.5 Cílová populace.....	11
3.1.6 Výběr a popis srovnávané intervence.....	11
3.1.7 Časový horizont	11
3.1.8 Modelace klinické účinnosti.....	12
3.1.9 Náklady a spotřebovaná péče.....	16
3.2 VÝSLEDKY ANALÝZY NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY	17
3.3 ANALÝZA SENZITIVITY CEA	17
3.3.1 Deterministická analýza sensitivity (DSA)	18
4 ANALÝZA DOPADU DO ROZPOČTU PLÁTCŮ.....	19
4.1 VSTUPY A POSTUP VÝPOČTU BIA	20
4.1.1 Počet a výše úhrady spotřebovaných ZP ve světě bez ZP Joyflex One	20
4.1.2 Podíl na trhu a náklady na ZP Joyflex.....	21

4.2	VÝSLEDKY BIA	22
4.2.1	Svět bez zdravotnického prostředku Joyflex One	22
4.2.2	Svět se zdravotnickým prostředkem Joyflex One	22
4.2.3	Čistý dopad do rozpočtu	23
4.3	ANALÝZA SENZITIVITY BIA	23
5	REFERENCE.....	25

PŘEHLED ZKRATEK

BIA	Analýza dopadu do rozpočtu
CEA	Analýza nákladové efektivity
CUA	Analýza nákladů a užitku
DSA	Deterministická analýza senzitivity
ICER	Poměr inkrementálních nákladů a efektů
MFC	Cena pro konečného spotřebitele
NÚ	Nežádoucí účinky
QALY	Rok života v plném zdraví
QoL	Kvalita života
WOMAC	Western Ontario McMaster Universities
WTP	Hranice ochoty platit
ZP	Zdravotnický prostředek

1 ÚVOD A SOUHRN

Zdravotnický prostředek (ZP) Joyflex One je tvořen sterilní předplněnou stříkačkou obsahující roztok sodné soli kyseliny hyaluronové určené k nitrokloubní aplikaci. Indikován je pacientům se změnami hyalinních kloubů, které vznikly v důsledku osteoartrózy či posttraumatických stavů. Joyflex One díky svým viskoelastickým vlastnostem pomáhá navrátit jejich fyziologické a reologické vlastnosti. (1)

Předkládaný dokument je součástí elektronického ohlášení o zařazení předmětného zdravotnického prostředku do úhradové skupiny „Nekategorizované zdravotnické prostředky“ s 50% úhradou dle zákona 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

V rámci farmakoekonomické hodnocení byla provedena analýza nákladové efektivity (CEA) a analýza dopadu do rozpočtu (BIA). Analýza nákladové efektivity zkoumá poměr inkrementálních nákladů a efektů (ICER) předmětné technologie vůči komparátoru, za který bylo zvoleno placebo. Výsledky analýzy jsou vysoce příznivé – ICER ZP Joyflex One nabývá v základním scénáři hodnoty 23 018 Kč/QALY a pohybuje se tak hluboko pod uplatňovanou hranici ochoty platit v hodnotě 1 200 000 Kč/QALY. (2)

Čistý dopad do rozpočtu veřejného zdravotního pojištění v následujících pěti letech od stanovení požadované úhrady je roven 0,37; 0,78; 1,23; 1,73 a 2,27 milionům korun. Tento dopad do rozpočtu tak lze rovněž považovat za velice nízký a příznivý vzhledem k vysoké přidané hodnotě Joyflex One pro pacienty, ale též v kontextu rozhodovací praxe.

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

Vzhledem k velice kladnému výsledku analýzy nákladové efektivity i analýzy dopadu do rozpočtu a splnění všech ostatních formálních náležitostí ohlašovatel žádá o udělení písemného souhlasu Ministerstva zdravotnictví ve smyslu paragrafu 39r zákona 48/1997.

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 Klinická účinnost

Klinická účinnost zdravotnického prostředku Joyflex One byla zkoumána v rámci jednoramenné prospektivní monocentrické klinické studie iniciované ohlašovatelem. V rámci této studie, který proběhl v roce 2015, byla 20 italským pacientům (11 mužů, 9 žen) s artrózou kolene či kyčle podána jedna dávka ZP Joyflex One. Klinická účinnost ZP byla šetřena pomocí specifického dotazníku Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).

WOMAC je standardizovaný a v ortopedii či revmatologii běžně využívaný nástroj, pomocí kterého je možné měřit v klíčových komponentách bolesti, ztuhlosti a aktivity běžného života tíži osteoartrózy kolene či kyčle (10). Vyšší skóre v každé doméně indikuje horší stav pacienta, přičemž maximum v doméně bolesti je 20, ztuhlosti 8 a funkce 68. Výsledek testu lze uvádět i součtem bodů v doménách, kdy vyšší skóre opět odpovídá horšímu klinickému stavu (maximální hodnota 96) a naopak. Dotazník WOMAC byl přeložen do českého jazyka a v českém prostředí byl i úspěšně validován (11).

Dotazník WOMAC byl pacientům předložen na počátku sledování (před podáním ZP Joyflex One) a následně na kontrolním vyšetření, které bylo naplánováno 1 měsíc po podání. Účinnost terapie byla posuzována na základě změny ve skóre WOMAC mezi vstupním a výstupním vyšetřením.

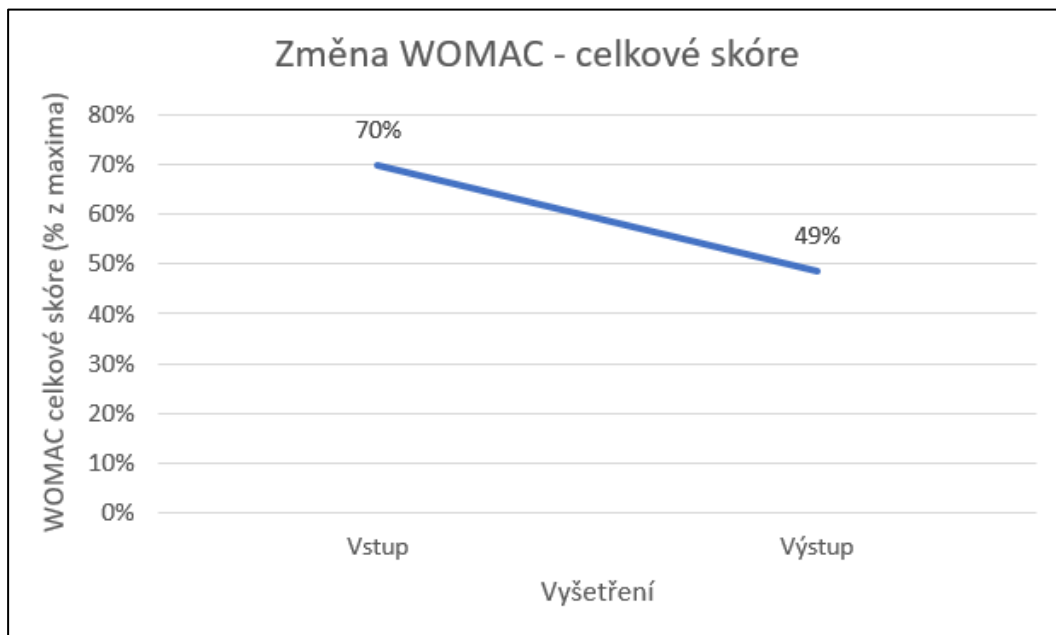
Tabulka 2-1 shrnuje demografické a základní klinické informace o rekrutovaných pacientech.

Tabulka 2-1 - Vstupní charakteristika kohorty

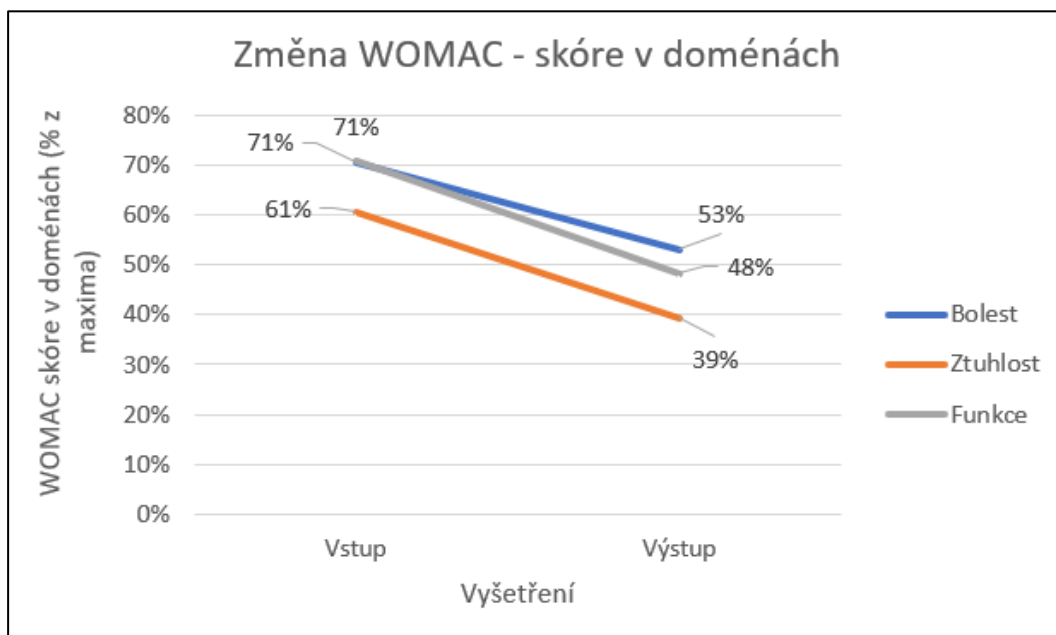
Charakteristika kohorty	Hodnota	Směrodatná odchylka (SD)
Počet pacientů (n)	20	--
Počáteční průměrný věk v letech	76,55	7,65
Počet žen (podíl)	9 (45 %)	--
WOMAC skóre při vstupním vyšetření	--	--
Celkem	67,05	5,39
-Bolest	14,1	1,95
-Ztuhlost	4,85	1,11
-Běžné denní aktivity	48,1	3,35
WOMAC skóre při výstupním vyšetření (indexováno k maximu v doméně; v %)	--	--
Celkem	70 %	6 %
-Bolest	71 %	10 %
-Ztuhlost	61 %	14 %
-Běžné denní aktivity	71 %	5 %

2.4.1 Souhrn účinnosti

Jak bylo zmíněno výše, účinnost byla hodnocena pomocí specifické škály WOMAC, přičemž dotazníkové šetření proběhlo na počátku sledování a po 1 měsíci od podání ZP. Následující grafy uvádějí změnu celkového skóre a skóre jednotlivých domén WOMAC formou indexovaných hodnot (Obrázek 2-1, Obrázek 2-2), výsledky v absolutních hodnotách jsou dále uvedeny formou tabulky níže (Tabulka 2-2).



Obrázek 2-1 – Vývoj celkového skóre WOMAC (indexováno ke 100 %)



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

Tabulka 2-2 - Výsledky klinické studie ZP Joyflex One - absolutní hodnoty WOMAC

Doména	Vstup	(95% CI)	Výstup	(95% CI)	Změna
Bolest	14,10	(13,25-14,95)	10,60	(9,74-11,46)	-3,50
Ztuhlost	4,85	(4,36-5,34)	3,15	(2,61-3,69)	-1,7
Funkce	48,10	(46,63-49,57)	32,85	(30,57-35,13)	-15,25
Celkem	67,05	(64,69-69,41)	46,60	(43,55-49,65)	-20,45

Z výsledků je patrné, že vstupní hodnoty WOMAC nabývaly ve zkoumané kohortě velmi vysokých hodnot, a to jak v celkovém skóre, tak v jednotlivých doménách. Na základě zmíněného lze předpokládat, že kvalita života (QoL) pacientů na počátku pozorování byla jejich onemocněním výrazně negativně ovlivněna (vice v kapitole 3.1.8.1). Výstupní hodnoty WOMAC jsou pak oproti vstupu významně nižší, a to jak z hlediska klinické významnosti (12), tak i významnosti statistické (nepřekrývající se intervaly spolehlivosti). Pozitivní vliv aplikace předemtné léčebné modality na zdravotní stav pacientů je tedy zřejmý i v relativně krátkém časovém horizontu studie.

2.4.2 Souhrn bezpečnosti

Bezpečnostní profil intra-artikulárně podávané kyseliny hyaluronové je obecně považován za velmi příznivý. Dle recentně publikované rozsáhlé meta-analýzy autorů Miller et al., 2019 (13) není aplikace kys. hyaluronové v porovnání s podáním fyziologického roztoku (placebo) spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků (NÚ). Výjimku tvoří nezávažné lokální nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl u kys. hyaluronové vyšší, avšak tyto NÚ obvykle v řádu několika dní odezněly.

Dle návodu k použití prostředku Joyflex One (1) patří mezi možné nežádoucí účinky bolest, ztuhlost, pocit tepla, začervenání či otok. Zmíněné nežádoucí projevy však obvykle nevyžadují návštěvu lékaře a po krátké době vymizí.

3 ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY

3.1 Vstupy a základní nastavení modelu

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

Data o účinnosti ZP Joyflex One a od nich odvozený získaný počet let v plném zdraví (quality-adjusted life-year; QALY) léčených pacientů vychází ze zdrojové studie (2.4.1 Souhrn účinnosti), ve které byli pacienti sledováni po dobu 1 měsíce. Vzhledem k faktu, že preskripce terapeutické kúry ZP Joyflex One je dle návrhu ohlašovatele 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.

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 3-1.

Tabulka 3-1 - 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	Joyflex One
Srovnávaná intervence (komparátor)	Placebo/žádná terapie
Cílová populace	Pacienti s gonartrózou či koxartrózou
Hlavní zdroj dat o účinnosti	Viz kapitulu 2.4 Klinická účinnost
Přínosy (outcomes)	Roky života v plném zdraví (QALY)
Analýza sensitivity	Deterministická (DSA)

3.1.1 Cíl analýzy

Cílem analýzy je zhodnocení nákladové efektivity zdravotnického prostředku Joyflex One v terapii osteoartrózy kolenního a kyčelního kloubu.

Analýza je součástí elektronického ohlášení o zařazení předmětného ZP do úhradové skupiny „Nekategorizované zdravotnické prostředky“ s 50% úhradou. Ohlašovatel přistoupil k zařazení prostředku do Nekategorizovaných ZP z důvodu neexistence náležité úhradové skupiny v rámci kategorie stromu dle přílohy č. 3 zákona 48/1997. (14)

3.1.2 Typ analýzy

Za účelem zhodnocení nákladové efektivity ohlašovatel provedl analýzu typu cost-utility (CUA), která je v rámci HTA považována za preferovaný typ nákladové analýzy. CUA umožňuje postihnout nejen delší přežití pacientů, ale rovněž i kvalitu života, která je pro pacienty zcela zásadní.

3.1.3 Perspektiva hodnocení

Analýza byla provedena z perspektivy plátců zdravotní péče, tedy zdravotních pojišťoven. Tato perspektiva umožňuje nejpresnějším způsobem zachytit přímé náklady vynaložené z veřejného zdravotního pojištění.

3.1.4 Hodnocená intervence

Hodnocenou technologií je injekce s roztokem kyseliny hyaluronové registrovaná jako zdravotnický přípravek pod obchodním názvem Joyflex One. Předmětný ZP je hodnocen v rámci terapie osteoartrózy kolenního a kyčelního kloubu. Specifikaci ZP uvádí Tabulka 3-2.

Tabulka 3-2 - Specifikace ZP Joyflex One

Zdravotnický prostředek	Molekulová hmotnost	Množství účinné látky	Koncentrace	Počet dávek v léčebné kúře
Joyflex One	800–1 200 kDa	80 mg/4 ml	2 %	1

3.1.5 Cílová populace

Cílovou populací jsou pacienti trpící bolestí či sníženou pohyblivostí kolenního či kyčelního kloubu v důsledku osteoartrózy.

3.1.6 Výběr a popis srovnávané intervence

Nákladová efektivita zkoumané technologie je vždy posuzována relativně, obvykle vůči současnému standardu léčby (15). Jak bylo rozebráno v kapitole 2.1, terapeutických modalit využívaných v léčbě osteoartrózy kolene či kyčle se v klinické praxi využívá relativně mnoho. Doposud však neproběhla žádná klinická studie, která by poskytovala přímé srovnání ZP Joyflex One s některým z potenciálních komparátorů. Provedení nepřímého srovnání předmětného ZP s historickou kohortou pacientů léčených alternativním komparátorem je pak problematické z důvodu relativně malého vzorku pacientů v provedené klinické studii.

Na základě popsaného tedy ohlašovatel přistoupil k provedení analýzy nákladové efektivity v porovnání s placebem/žádnou terapií. Takové srovnání dle názoru ohlašovatele nejlépe zachycuje inkrementální efekt ZP a současně i inkrement nákladů, které jsou v rameni komparátora zanedbány (viz dále).

3.1.7 Časový horizont

Nákladová efektivita předmětného ZP je modelována v horizontu 6 měsíců. Tento časový interval je v souladu s požadovaným frekvenčním omezením prostředku a umožňuje dostatečně přesně zachytit vývoj onemocnění po aplikaci roztoku kyseliny hyaluronové.

V analýze senzitivity byl testován také scénář s časovým horizontem o délce 1 měsíc, tedy v souladu s klinickou studií prostředku Joyflex One.

3.1.8 Modelace klinické účinnosti

Jak bylo naznačeno výše, modelace klinické účinnosti byla provedena na základě proběhlé klinické studie popsané v kapitole 2.4 Klinická účinnost. Jedná se o jediný v současnosti dostupný zdroj klinické efektivity zdravotnického prostředku Joyflex One.

3.1.8.1 Mapping skóre WOMAC na utility EQ-5D

Úspěšnost léčby byla ve zdrojové studii zkoumána za pomoci specifického dotazníku WOMAC. 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 (16–18), které se zabývaly vztahem mezi WOMAC a EQ-5D.

Po důkladné analýze byla za nejvhodnější publikaci zvolena ta autorů Wailoo et al. (16). 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. (17,18)

	Parameter	Class 1		Class 2		Class 3		Class 4		Class 5	
		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. (17) a Feng Xie et al. (18) 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. V analýze senzitivity budou představeny také výsledky s využitím alternativního mappingového algoritmu autorů Barton et al.

Tabulka 3-3 - Shrnutí mappingových modelů

Autor modelu	Wailoo (16)	Feng Xie (18)	Barton (17)
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

Tabulka 3-4 níže prezentuje shrnutí hodnot WOMAC odvozených ze zdrojové klinické studie, a to jak v absolutních hodnotách, tak relativně vůči maximu v každé doméně.

Tabulka 3-4 - Shrnutí skóre WOMAC vstupujícího do mappingového algoritmu

Doména	Index		Absolutně	
	Vstup	Výstup	Vstup	Výstup
Bolest	0,71	0,53	14,10	10,60
Ztuhlost	0,61	0,39	4,85	3,15
Funkce	0,71	0,48	48,10	32,85
Celkem	0,70	0,49	67,05	46,60

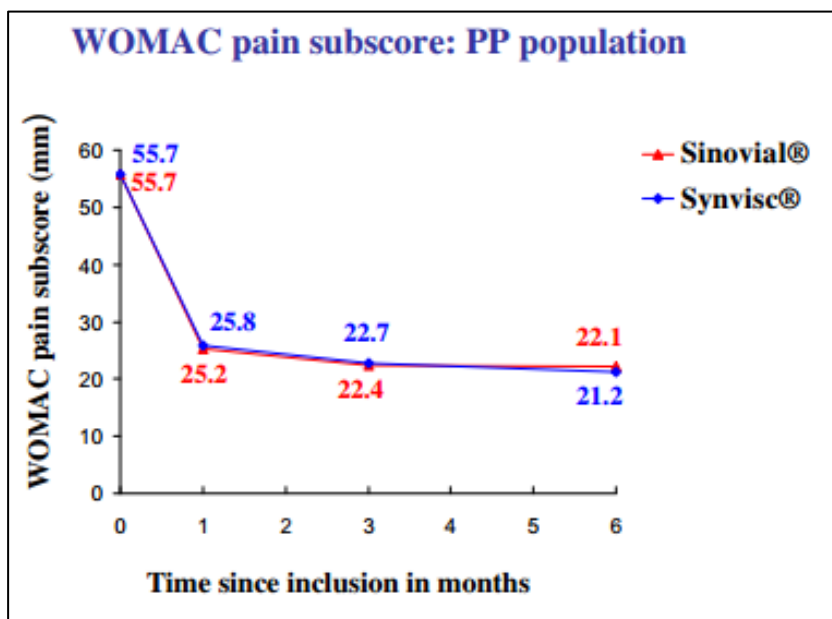
Absolutní hodnoty byly následně s využitím Excelového souboru, který je volně přístupný v appendixu publikace autora Wailoo (16), namapovány na obecné utility formátu EQ-5D (Tabulka 3-5). Průměrné vstupní skóre WOMAC odpovídá kvalitě života **0,192** a výstupní skóre hodnotě QoL **0,487**.

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

Doména	Hodnoty WOMAC		Odpovídající hodnota EQ-5D		
	Vstup	Výstup	Vstup	Výstup	Inkrement
Bolest	14,10	10,60	0,192	0,487	0,295
Ztuhlost	4,85	3,15			
Funkce	48,10	32,85			
Celkem	67,05	46,60			

Z výsledků je patrné, že kvalita života pacientů na počátku pozorování byla velmi nízká. Tato hodnota QoL je zapříčiněná velmi vysokými hodnotami WOMAC ve všech doménách, jak již bylo diskutováno v kapitole 2.4 Klinická účinnost. Tyto hodnoty nasvědčují o faktu, že pacienti v modelované kohortě trpí těžkým stupněm artrózy, která se velmi významně manifestuje omezenou funkcí a zejména pak bolestí. Současně je vhodné podotknout, že počáteční věk zkoumané kohorty je relativně vysoký (76,55 let) a tato charakteristika se rovněž negativně projevuje na odvozené QoL pacientů. Výstupní hodnoty WOMAC i odvozené QoL na druhou stranu hovoří o významném zlepšení zdravotního stavu pacientů, které navíc v kontextu časového horizontu studie nastalo relativně rychle po aplikaci.

Jak bylo naznačeno v kapitole 3.1.7 Časový horizont, nákladová efektivita byla modelována v 6měsíčním horizontu. Vzhledem k tomu, že podkladová klinická studie sledovala pacienty pouze 1 měsíc, bylo nutné provést extrapolaci QoL za tento časový interval. Žadatel proto učinil jednoduchý předpoklad, že kvalita života pacientů na konci modelovaného horizontu (6 měsíců) bude stejná, jako QoL odvozená z podkladové klinické studie. Ohlašovatel si je vědom, že tento předpoklad může být zdrojem potenciální nejistoty, a proto bude testován v analýze senzitivity. Současně je však nutné poznamenat, že vývoj kvality života předpokládaný v analýze nákladové efektivit lze považovat za vysoce pravděpodobný. Z dostupných studií alternativních prostředků s obsahem kyseliny hyaluronové (19,20) vyplývá, že hlavní posun ve skóre WOMAC a potažmo i QoL nastává zejména v prvním měsíci od aplikace a následně zůstávají hodnoty stabilní po dobu několika měsíců. Vzhledem k prokázanému přetrvávajícímu efektu terapie kyselinou hyaluronovou po dobu minimálně 6 měsíců tedy lze popsaný předpoklad pro základní scénář analýzy učinit bez významného zkreslení výsledků (Obrázek 3-3).



Obrázek 3-3 - Vývoj hodnoty WOMAC (doména bolesti) u pacientů léčených kyselinou hyaluronovou (19)

3.1.8.2 Stanovení QALY modelovaných kohort

Získané QALY pro kohortu Joyflex One byly stanoveny jako součin časového horizontu, který byl modelován (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 podkladové klinické studie i výše zmíněné publikace (19,20), 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 0,340 $(=(0,192+0,487)/2)$. Po vynásobení časem stráveným v této kvalitě života (0,5 let) dostáváme 0,170 získaných QALY $(0,340 \cdot 0,5)$ v kohortě pacientů léčených ZP Joyflex One.

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 Joyflex One. Ohlašovatel dále 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 0,192. 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. Alternativní zisk QALY v obou kohortách bude testován v analýze senzitivity.

Pacienti v kohortě placebo tedy během 6měsíčního follow-upu získají 0,096 QALY $(0,192 \cdot 0,5)$.

Tabulka 3-6 - Shrnutí kvality života v modelovaných kohortách

Kohorta	Vstup	Výstup	Inkrement	Průměr	Získané QALY*
Joyflex One	0,192	0,487	0,295	0,340	0,170
Placebo	0,192	0,192	0	0,192	0,096
Rozdíl (inkrement) QALY					0,074

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

3.1.9 Náklady a spotřebovaná péče

Náklady na ZP Joyflex One vychází z požadované úhrady, která odpovídá 50 % z navrhované ceny pro konečného spotřebitele (MFC). Dávkování Joyflex One je uvažováno v souladu se zdrojovou studií, tedy 1 injekce na počátku terapie s frekvenčním omezením 6 měsíců. Podrobnosti shrnuje Tabulka 3-7.

Tabulka 3-7 - Náklady na akvizici ZP Joyflex One

Název ZP	MFC	Úhrada (50 % MFC)	Počet dávek v kúře	Celková úhrada/náklady (za 6 měsíců)
Joyflex One	2 950 Kč	1 475 Kč	1	1 475 Kč

Dále jsou do celkových nákladů započteny náklady na aplikaci zdravotnického prostředku lékařem. Kalkulace nákladů na administraci vychází ze Seznamu zdravotních výkonů (21), 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 166 body, avšak konzervativně je uvažován právě nákladnější výkon č. 19210. Detail výpočtu nákladů na aplikaci uvádí Tabulka 3-8

Tabulka 3-8 - Náklady na aplikaci ZP Joyflex One

Název výkonu	Číslo výkonu	Počet bodů	Hodnota bodu (22)	Jednotkové náklady
Diagnostická nebo léčebná punkce kloubní dutiny	19210	208	1,07	222,56 Kč

Celkové náklady na terapii ve větvi hodnocené technologie jsou dány součtem nákladů na akvizici ZP a nákladů na jeho aplikaci, náklady ve větvi placebo jsou zanedbány. Celkové náklady na terapii ZP Joyflex One jsou uvedeny níže (Tabulka 3-9).

Tabulka 3-9 - Celkové náklady na terapii ZP Joyflex One

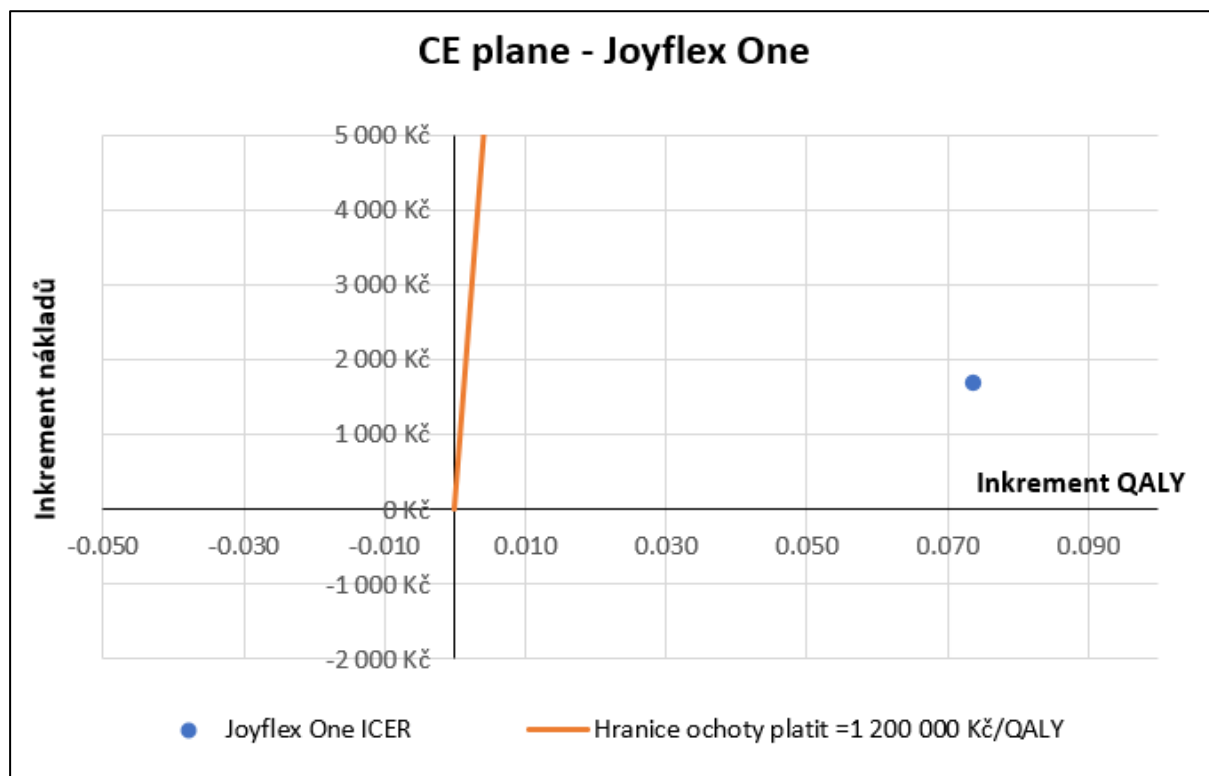
Název ZP	Náklady na akvizici ZP	Jednotkové náklady na administraci	Počet dávek v kúře	Celkové náklady (za 6 měsíců)
Joyflex One	1 475 Kč	222,56 Kč	1	1 698 Kč

3.2 Výsledky analýzy nákladové efektivity

Výsledný poměr inkrementálních nákladů a přínosů (ICER=Kč/QALY) je prezentován níže. Lze konstatovat, že ZP je v terapii osteoartrózy kolenního a kyčelního kloubu v porovnání s placebem nákladově efektivní, kdy se ICER pohybuje hluboko pod hranicí ochoty platit (WTP). Výsledky analýzy nákladové efektivity uvádí Tabulka 3-10 a formou cost-effectiveness plane také Obrázek 3-4.

Tabulka 3-10 - Výsledky základního scénáře CEA

	Joyflex One	Placebo	Inkrement
Náklady	1 698 Kč	0 Kč	1 698 Kč
Získané QALY	0,170	0,096	0,074
ICER (Kč/QALY)			23 018



Obrázek 3-4 - Výsledek CEA – ZP Joyflex One

3.3 Analýza senzitivity CEA

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.

3.3.1 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 3-11 - Vstupy do DSA

Číslo	Testovaný vstup	Dosazovaná hodnota
1	Celkové náklady na terapii ZP Joyflex	+ - 30 %
2	Zisk QALY v kohortě Joyflex	+ - 20 %
3	Zisk QALY v kohortě placebo	+ - 20 %
4	Mappingový model	Algoritmus dle Barton at al.
5	Časový horizont	1 měsíc

Výsledky analýzy senzitivity CEA jsou prezentovány v tabulce níže (Tabulka 3-12).

Tabulka 3-12 - Výsledky DSA – Joyflex One

Číslo	Testovaný vstup	Dosazovaná hodnota	Inkrement nákladů	Inkrement efektů	ICER (Kč/QALY)
0	Základní scénář	--	1 698 Kč	0,074	23 018
1	Celkové náklady na terapii Joyflex One	+ 30 %	2 140 Kč	0,074	29 018
1	Celkové náklady na terapii Joyflex One	- 30 %	1 255 Kč	0,074	17 018
2	Zisk QALY v kohortě Joyflex One	+ 30 %	1 698 Kč	0,125	13 616
2	Zisk QALY v kohortě Joyflex One	- 30 %	1 698 Kč	0,023	74 373
3	Zisk QALY v kohortě placebo	+ 30 %	1 698 Kč	0,045	37 766
3	Zisk QALY v kohortě placebo	- 30 %	1 698 Kč	0,103	16 553
4	Mappingový model	Algoritmus dle Barton at al.	1 698 Kč	0,066	25 788
5	Časový horizont	1 měsíc (horizont podkladové studie)	1 698 Kč	0,012	138 107

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 přiznání úhrady pro zdravotnický prostředek Joyflex One. Za komparátor pro BIA ohlašovatel zvolil alternativní prostředky hrazené na poukaz s obsahem kyseliny hyaluronové z úhradové skupiny 11 – Nekategorizované. Současně byly uvažovány pouze takové prostředky, které mají shodné dávkovací schéma a jsou tedy hrazeny jednou za 6 měsíců. Rameno komparátora tedy zahrnuje následující soubor zdravotnických prostředků (Tabulka 4-1).

Tabulka 4-1 - ZP uvažované v rameni komparátora analýzy dopadu do rozpočtu

Název ZP	Doplněk názvu
BIOVISC ORTHO SINGLE	INJ 1X3 ML/90 MG, 3% NATRIUM HYALURONÁT, HRAZENA 1 APLIKACE DO 1 KLOUBU/6 MĚS.
DUROLANE	INJ.1X3ML, PURIFIK. STABILIZOVANÁ NASHA, HRAZENA 1 APLIKACE DO 1 KLOUBU/6 MĚS.
HYALONE VISKOLEASTICKÝ ROZTOK	60 MG/4ML, HRAZENA 1 APLIKACE DO 1 KLOUBU/6 MĚS.
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ CINGAL, 88MG NAHA, 18MG TRIAMCINOLON HEXACETONIDU	INJ.1X4ML, HRAZENO 1 APLIKACE DO 1 KLOUBU/6 MĚSÍCŮ
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ MONOVISC	INJ.1X4ML, ROZ. MODIFIKOVANÉ NAHA 25MG/1ML, HRAZENA 1 APLIKACE DO 1 KLOUBU/6 MĚS.
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ OPTIVISC SINGLE	INJ.1X3ML (3% ROZTOK HYALURONÁTU SODNÉHO), HRAZENA 1 APLIKACE DO 1 KLOUBU/6 MĚS.
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ SINOVIOL ONE	INJ.1X2,5ML, HRAZENA 1 APLIKACE DO 1 KLOUBU/6 MĚS.
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ SUPLASYN 1-SHOT	PŘEDPLNĚNÁ STŘÍKAČKA 1X6ML, HRAZENA 1 APLIKACE DO 1 KLOUBU/6 MĚS.

Dopad do rozpočtu byl modelován na základě dat o počtu uhrazených zdravotnických prostředků, které ohlašovatel identifikoval jako možné komparátory pro BIA (viz výše). Data o spotřebách těchto ZP v roce 2019 za jednotlivé pojišťovny byla získána na žádost dle zákona 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím (23). Pouze údaje Revírní bratrské pojišťovny byly odvozeny extrapolací založené na znalosti počtu pojištěnců. Ohlašovatel dále uvažuje, že do takto odvozeného počtu uhrazených prostředků bude předmětný ZP v 5 letech od zisku úhrady penetrovat.

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 4-2.

Tabulka 4-2 - Základní nastavení BIA

Parametr	Popis parametru
Cílová populace	Pacienti trpící osteoartrózou kolenního či kyčelního kloubu
Hodnocená intervence	ZP Joyflex One

Srovnávaná intervence	Mix současně hrazených ZP stejného typu (Tabulka 4-1)
Náklady	Náklady na akvizici zdravotnického prostředku
Horizont	5 let
Penetrace Joyflex One	3 %; 6 %; 9 %; 12 %; 15 %
Diskontace	Bez diskontace
Perspektiva	Plátce – zdravotní pojišťovna

4.1 Vstupy a postup výpočtu BIA

4.1.1 Počet a výše úhrady spotřebovaných ZP ve světě bez ZP Joyflex One

Jak bylo zmíněno v předešlé kapitole, prezentovaná BIA využívá dat o reálných úhradách komparovaných ZP. Tabulka níže uvádí výchozí údaje o spotřebách v roce 2019, tedy posledním dostupném roce (Obrázek 4-1).

Objem vybraných uhrazených ZP v roce 2019							
Počet ks							
Název ZP	VZP	Svaz zdravotních pojišťoven					Celkový součet
	VZP	ZPMV	ČPZP	VoZP	ŠKODA	OZP + RBP*	
BIOVISC ORTHO SINGLE	4462	1227	921	643	41	911	8205
DUROLANE	8929	2785	1979	1391	53	1890	17027
HYALONE VISKOLEASTICKÝ ROZTOK	19398	5399	3766	2127	637	3911	35238
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ CINGAL, 88MG NAHA, 18MG TRIAMCINOLON HEXACETONIDU	645	166	92	47		119	1069
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ MONOVISC	21508	6315	5803	2967	132	4585	41310
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ OPTIVISC SINGLE	1520	575	443	272	6	352	3168
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ SINOVIAL ONE	6164	1616	1393	805	71	1255	11304
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ SUPLASYN 1-SHOT	6337	1929	1760	772	187	1372	12357
Celkový součet	68963	20012	16157	9024	1127	14395	
	68963		60715				

* Údaje o ZP uhrazených pojišťovnami RBP a OZP byly získány extrapolací dat

Obrázek 4-1 - Počet uhrazených balení prostředků v rameni komparátora

Z dat uvedených výše vyplývá, že v roce 2019 bylo uhrazeno celkem 129 678 kusů relevantních ZP, což odpovídá celkové úhradě v hodnotě 180 001 775 Kč (Tabulka 4-3).

Tabulka 4-3 - Detaily úhrad ZP uvažovaných v rámci komparátora BIA

Název ZP	Počet uhrazených ZP za 2019	Platná úhrada ZP (24)	Suma úhrad za 2019
BIOVISC ORTHO SINGLE	8205	1437,50 Kč	11 794 688 Kč
DUROLANE	17027	1535,80 Kč	26 150 067 Kč
HYALONE VISKOLEASTICKÝ ROZTOK	35238	1465,47 Kč	51 640 232 Kč
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ CINGAL,88MG NAHA, 18MG TRIAMCINOLON HEXACETONIDU	1069	1550,00 Kč	1 656 950 Kč
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ MONOVISC	41310	1383,00 Kč	57 131 730 Kč
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ OPTIVISC SINGLE	3168	1549,49 Kč	4 908 784 Kč
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ SINOVIOL ONE	11304	1271,58 Kč	14 373 940 Kč
ROZTOK ELASTOVISKOZNÍ SUPLASYN 1-SHOT	12357	999,06 Kč	12 345 384 Kč
Celkem	129 678	--	180 001 775 Kč

Rok 2019 byl zvolen jako referenční pro odhad spotřeb v následujících letech analýzy, kdy ohlašovatel předpokládal, že každý následující rok bude celkový počet uhrazených ZP růst o 5 %. Následující tabulka uvádí odhadovaný celkový počet uhrazených zdravotnických prostředků v letech analýzy a jemu odpovídající sumu úhrad (Tabulka 4-4). Tabulka uvádí i data za rok 2020, který sice není relevantní pro samotný horizont BIA, ale slouží jako „přemostění“ mezi referenčním rokem 2019 a lety analýzy.

Tabulka 4-4 - Projekce uhrazených ZP v rámci komparátora pro časový horizont BIA

Rok	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Růst trhu	--	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %
Spotřeba kusů	129 678	136 162	142 970	150 118	157 624	165 506	173 781
Suma ÚHR (Kč)	180 001 775	189 001 864	198 451 957	208 374 555	218 793 283	229 732 947	241 219 594

4.1.2 Podíl na trhu a náklady na ZP Joyflex

Do výše odvozeného počtu uhrazených balení bude v jednotlivých letech analýzy předmětný ZP penetrovat. Ohlašovatel předpokládá pozvolnou penetraci ZP Joyflex One od 3 % do 15 % v letech při zachovaném celkovém počtu spotřebovaných balení v rámci celého trhu. Podíl na trhu souboru komparátorů tedy v letech adekvátně klesá (Tabulka 4-5). Níže uvedená suma úhrad Joyflex One je dána součinem počtu uhrazených balení v letech a výše úhrady předmětného ZP, která je rovna 1 475 Kč.

Tabulka 4-5 - Předpokládaný počet uhrazených balení ZP Joyflex One v letech analýzy

Rok	2021	2022	2023	2024	2025
Spotřeba kusů	142 970	150 118	157 624	165 506	173 781
Penetrace ZP Joyflex One	3 %	6 %	9 %	12 %	15 %
Počet balení Joyflex One	4 289	9 007	14 186	19 861	26 067
Suma ÚHR Joyflex One	6 326 422 Kč	13 285 487 Kč	20 924 642 Kč	29 294 498 Kč	38 449 029 Kč

4.2 Výsledky BIA

V podkapitolách níže je uveden výsledný dopad do rozpočtu ve světě bez hodnoceného prostředku, tedy v situaci bez přiznání úhrady ZP Joyflex One a ve světě s hodnoceným ZP. Rozdíl těchto dílčích dopadů do rozpočtu je takzvaným čistým dopadem do rozpočtu, který odpovídá reálné změně vynaložených nákladů ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění v letech.

4.2.1 Svět bez zdravotnického prostředku Joyflex One

Výsledný dopad do rozpočtu ve světě bez ZP Joyflex One je roven sumě úhrad za prostředky v rameni komparátora odvozené v tabulce výše (Tabulka 4-4). Shrnutí dopadu do rozpočtu ve scénáři bez hodnoceného zdravotnického prostředku pro následujících 5 let od stanovení potenciální úhrady uvádí Tabulka 4-6.

Tabulka 4-6 - Dopad do rozpočtu ve světě bez Joyflex One

Rok	2021	2022	2023	2024	2025
Spotřeba kusů	142 970	150 118	157 624	165 506	173 781
Suma ÚHR (Kč)	198 451 957	208 374 555	218 793 283	229 732 947	241 219 594

4.2.2 Svět se zdravotnickým prostředkem Joyflex One

Dopad do rozpočtu ve světě s předmětným ZP je dán náklady na ZP Joyflex One a náklady na komparátory (Tabulka 4-6) se zohledněním měnicího se podílu na trhu. Následující tabulka prezentuje výsledky (Tabulka 4-7).

Tabulka 4-7 - Dopad do rozpočtu ve světě s Joyflex One

Rok	2021	2022	2023	2024	2025
Penetrace ZP Joyflex One	3 %	6 %	9 %	12 %	15 %
Suma ÚHR Joyflex One (product BIA)	6 326 422 Kč	13 285 487 Kč	20 924 642 Kč	29 294 498 Kč	38 449 029 Kč
Penetrace komparátorů	97 %	94 %	91 %	88 %	85 %

Suma ÚHR komparátorů	192 498 398 Kč	195 872 082 Kč	199 101 887 Kč	202 164 993 Kč	205 036 655 Kč
BIA svět s Joyflex One	198 824 821 Kč	209 157 568 Kč	220 026 529 Kč	231 459 491 Kč	243 485 684 Kč

4.2.3 Čistý dopad do rozpočtu

Čistý dopad do rozpočtu je dán rozdílem dopadu do rozpočtu ve světě s předmětným ZP a bez něj. Výsledky čistého dopadu do rozpočtu, který odpovídá reálným nákladům vynakládaným z veřejného zdravotního pojištění v letech, jsou prezentovány níže (Tabulka 4-8). Z výsledků základního scénáře je patrné, že čistý dopad do rozpočtu, který vznikne potenciálním přiznáním úhrady pro ZP Joyflex One odpovídá v prvních 5 letech 0,37; 0,78; 1,23; 1,73 a 2,27 milionům Kč.

Tabulka 4-8 - Dopad do rozpočtu ve světě s Joyflex One

Rok	2021	2022	2023	2024	2025
BIA svět bez Joyflex One	198 451 957 Kč	208 374 555 Kč	218 793 283 Kč	229 732 947 Kč	241 219 594 Kč
BIA svět s Joyflex One	198 824 821 Kč	209 157 568 Kč	220 026 529 Kč	231 459 491 Kč	243 485 684 Kč
Čistý dopad do rozpočtu	372 864 Kč	783 013 Kč	1 233 246 Kč	1 726 545 Kč	2 266 090 Kč

4.3 Analýza senzitivity BIA

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 4-9.

Tabulka 4-9 - Vstupy testované v analýze senzitivity BIA

Vstup	Scénář
Náklady na akvizici ZP Joyflex One	+/- 10 %
Spotřeba/úhrada ZP v roce 2019	+/- 15 %
Růst trhu v letech analýzy	+/- 5 procentních bodů (p.b.)
Penetrace Joyflex One	+/- 3 p.b.

Výsledky analýzy senzitivity BIA jsou formou čistého dopadu do rozpočtu v milionech korun shrnuty v následující tabulce.

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

Vstup	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Základní scénář	0,37	0,78	1,23	1,73	2,27
1) Náklady na akvizici ZP +10 %	1,01	2,11	3,33	4,66	6,11
2) Náklady na akvizici ZP -10 %	-0,26	-0,55	-0,86	-1,20	-1,58
3) Spotřeba/úhrada ZP v roce 2019 +15 %	2,64	5,55	8,74	12,24	16,06

4) Spotřeba/úhrada ZP v roce 2019 -15 %	0,32	0,67	1,05	1,47	1,93
5) Růst trhu +5 p.b.	0,41	0,90	1,49	2,18	3,00
6) Růst trhu -p.b.	0,34	0,68	1,01	1,35	1,69
7) Penetrace Joyflex One +3 p.b.	0,75	1,17	1,64	2,16	2,72
8) Penetrace Joyflex One -3 p.b.	0,00	0,39	0,82	1,29	1,81

Výsledky dopadu do rozpočtu se v jednotlivých scénářích mění relativně nízkou měrou, kdy se rozdíly pohybují ve zlomcích či maximálně jednotkách milionů korun. Ve scénáři číslo 2 se pak předmětný ZP jeví dokonce jako náklady šetřící (cost-saving). Z tohoto důvodu lze prezentovaný model dopadu do rozpočtu považovat za robustní.

5 REFERENCE

1. Joyflex One - 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_léčbu_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. WOMAC Osteoarthritis Index [Internet]. Physiopedia. [cited 2019 Mar 26]. Available from: https://www.physio-pedia.com/WOMAC_Osteoarthritis_Index
11. www.Meditorial.cz. Hodnocení funkčního postižení u pacientů s gonartrózou – validizace české verze dotazníku WOMAC [Internet]. [cited 2020 Aug 12]. Available from: <https://www.prolekare.cz/en/journals/czech-rheumatology/2005-2/hodnoceni-funkcniho-postizeni-u-pacientu-s-gonartrouzou-validizace-ceske-verze-dotazniku-womac-5384>
12. Hmamouchi I, Allali F, Tahiri L, Khazzani H, Mansouri LE, Ali Ou Alla S, et al. Clinically important improvement in the WOMAC and predictor factors for response to non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritic patients: a prospective study. *BMC Res Notes*. 2012 Jan 23;5(1):58.
13. Miller LE, Bhattacharyya S, Parrish WR, Fredericson M, Bisson B, Altman RD. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *CARTILAGE*. 2019 Nov 16;1947603519888783.
14. 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>
15. ČESKÁ SPOLEČNOST PRO FARMAKOEKONOMIKU A HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: <https://farmakoeconomika.cz/>
16. 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.

17. 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.
18. Feng Xie. Use of a Disease-Specific Instrument in Economic Evaluations: Mapping WOMAC onto the EQ-5D Utility Indexv. *Value Healt*. 2010;
19. 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.
20. Sun S-F, Hsu C-W, Lin H-S, Liou I-H, Chen Y-H, Hung C-L. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Mar 15;99(6):462–71.
21. Výkony - Zdravotní výkony [Internet]. [cited 2018 Oct 23]. Available from: <https://szv.mzcr.cz/Vykon>
22. info@aion.cz AC-. 268/2019 Sb. Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2020 [Internet]. *Zákony pro lidi*. [cited 2020 May 21]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2019-268>
23. 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>
24. SÚKL. Seznam cen a úhrad ZP hrazených na poukaz [Internet]. Available from: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-cen-a-uhrad-zp-hrazenych-na-poukaz-k-1-8-2020>