

Principio attivo (nome commerciale)	Acido ialuronico sale sodico (Hyalgan)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	Soluzione iniettabile (20 mg) per uso intra-articolare. In via orientativa, salvo diverso parere del medico, infiltrare per via intra-articolare una volta alla settimana 2 ml di Hyalgan (20 mg) per 5 settimane. Prezzo: Hyalgan 1SIR 20mg/2ml (Euro 7,99) Hyalgan 1FL 20mg/2ml (Euro 7,37) Rimborsabilità: Fascia C Ditta: Fidia Farmaceutici	
Indicazione terapeutica	Gonartrosi di lieve e media gravità.	
Classificazione:	Innovazione tipo A ("assoluta"); Innovazione tipo B ("me-too"); Non-innovativo: X	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Hyalgan 1SIR 20mg/2ml: Euro 39.95 per 5 settimane di trattamento Hyalgan 1FL 20mg/2ml : Euro 36.85 per 5 settimane di trattamento	
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	NR
	Ipotesi di spesa annua	La spesa totale 2012 è stata di Euro 103.446
<u>Informazioni principali</u>		
Comparator	Difficile trovare un vero e proprio comparator poiché il trattamento prevede: 1) terapia iniziale con paracetamolo p. os; FANS (os, topico) oppure COX-2 inibitori. 2) oppioidi (tramadolo), iniez. intra-articolare di corticosteroidi, oppure duloxetina per chi riporta sintomi da dolore neuropatico e depressione. La viscosupplementazione non trova una specifica collocazione, infatti alcune agenzie (NICE ⁸) non lo raccomandano nel trattamento della gonartrosi.	

"Place in therapy" secondo Micromedex	In osteoarthritis of the knee, intra-articular injection results in symptomatic improvement a lower severity scores with monitoring tools such as the Lequesne scale. Decreased use of nonsteroidal antiinflammatory pain relievers is documented. Stratification of response from some studies suggest those patients over 60-years-old with severity scores greater than 10 show the most marked benefit, although patient selection parameters need greater clarification. While animal models suggest anabolic effects on cartilage, no human data are currently available to confirm long-term chondroprotective effects or alteration of the course of disease. Maximum benefits may not occur until after the fifth injection. At six months, approximately half of treated patients may be pain-free compared to 13% of control patients. Significant improvement may not persist for many months following the last injection, and in at least one study, improvement in pain scores and functional ratings was maintained for up to 1 year compared to controls.
Sicurezza	I risultati della meta-analisi di Rutjes et al., ² hanno mostrato come la viscosupplementazione presenta un rischio maggiore di eventi avversi seri rispetto a placebo (si veda tabella confronti diretti).

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Osteoartrite del ginocchio	Acido ialuronico (4834)	Placebo (4783)	Intensità dolore (primario di efficacia)	Effect size, -0.37 (95%CI, -0.46 to -0.28)	Rutjes AW et al 2012. Review ²
	Acido ialuronico (3924)	Placebo (3980)	Funzione fisica (secondario di efficacia)	Effect size, -0.33 (95%CI, -0.43 to -0.22)	
	Acido ialuronico (405)	Placebo (406)	Infiammazione ginocchio da 1-3 gg post iniezione (primario sicurezza)	RR, 1.51 (95%CI: 0.84-2.72), p=0.165.	
	Acido ialuronico (1968)	Placebo (1699)	eventi avversi (secondario sicurezza)*	RR, 1.41 (95%CI: 1.02 – 1.97), p<0.05	

* gravi eventi avversi(ricovero pts, prolungamento ospedalizzazione, disabilità fisica, anomalia congenita, evento pericoloso per la vita, morte), interruzione studio a causa di un evento avverso, qualsiasi evento avverso, fuoriuscita liquido post-iniezione, qualsiasi evento avverso post-iniezione.

NOTA. In letteratura sono state pubblicate altre 6 meta-analisi¹ che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della procedura di viscosupplementazione (iniezione di acido ialuronico) rispetto a placebo. Queste 6 meta-analisi hanno riportato risultati contrastanti: 3 hanno concluso che tale procedura è più efficace rispetto placebo, altre 3 no. Per un aggiornamento dei risultati, sono stati riportati i risultati della revisione sistematica con meta-analisi² più aggiornata che può considerarsi riassuntiva degli studi clinici pubblicati.



Spesa per paziente (posologia/durata)

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory	N° unità posologiche per ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (IVA esclusa)	Spesa totale anno 2012	Situazione contrattuale/ modalità di acquisto
Acido ialuronico sale sodico (Hyalgan)	siringa	Euro 7,99	5 iniezioni	Euro 39,95	Euro 27.509	715P/10
	flacone	Euro 7,37	5 iniezioni	Euro 36,85	Euro 75.937	

NOTA: Nel costo di una intera terapia (5 iniezioni) indicato in tabella, sono stati esclusi i costi per le visite mediche e per la somministrazione della procedura.

Rapporto costo-efficacia	Nessuno studio
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	No
Data di redazione della scheda	maggio 2013
Commenti dell'estensore della scheda:	<p>Linee guida e review cliniche internazionali, ⁴⁻⁶ raccomandano i seguenti schemi terapeutici per il trattamento iniziale di pazienti affetti da osteoartrite: paracetamolo per os (dosaggio massimo 4g/die); FANS per os (ad uso topico per pts con età =75), inibitori COX-2 selettivi (per pts che hanno riportato in passato ulcera gastrointestinale). Il trattamento di seconda linea prevede l'utilizzo di oppioidi (tramadolo); iniezioni intra-articolari di corticosteroidi; duloxetina (per pts affetti da depressione e sintomi da dolore neuropatico). Non ci sono precise raccomandazioni circa l'utilizzo di iniezioni intra-articolari di acido ialuronico (viscosupplementazione).</p> <p>Inoltre, accreditate società scientifiche (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS)⁷ e istituti nazionali di eccellenza (NICE)⁸, non raccomandano l'utilizzo della viscosupplementazione per il trattamento di pazienti affetti da osteoartrite lieve-moderata.</p> <p>In letteratura, la viscosupplementazione trova risultati contrastanti.^{1,6} Recentemente, una revisione sistematica² ha pubblicato i risultati di una meta-analisi che copre un periodo di quasi 40 anni (1972-2011). I risultati hanno mostrato che la</p>



	<p>viscosupplementazione produce, rispetto a placebo, un beneficio clinico irrilevante ed un aumento significativo di eventi avversi.</p> <p>Dal momento che la pratica clinica della viscosupplementazione è adoperata da circa 40 anni, in letteratura è stata pubblicata un'analisi (Maratea et al. 2013) mirata a verificare - con metodi statistici - il trend temporale di questa pratica clinica. I risultati hanno mostrato un peggioramento nel corso del tempo.</p> <p>In conclusione, precisando che il farmaco Hyalgan non è ammesso alla rimborsabilità da parte del SSN (fascia C) e considerando sia i dati contrastanti pubblicati in letteratura, sia l'assenza di precise raccomandazioni da parte di Società Scientifiche con alcuni pareri negativi in merito, si ritiene che l'utilizzo dello Hyalgan non apporti alcun beneficio aggiuntivo clinicamente rilevante.</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	

Richiesta Portale numero:	8865
---------------------------	------

BIBLIOGRAFIA

1. Campbell J, Bellamy N, Gee T. Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Dec;15(12):1424-36.
2. Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 7;157(3):180-91. Review.
3. Waddell DD. Viscosupplementation with hyaluronans for osteoarthritis of the knee: clinical efficacy and economic implications. *Drugs Aging*. 2007;24(8):629-42. Review.
4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74. Review.
5. Zhang W, Doherty M. EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology. *Br J Sports Med*. 2006 Aug;40(8):664-9. Review
6. Bennell KL, Hunter DJ, Hinman RS. Management of osteoarthritis of the knee. *BMJ*. 2012 Jul 30;345:e4934. Review.
7. Treatment of Osteoarthritis of the Knee (Non-arthroplasty). American Academy of Orthopaedic Surgeons; December 6, 2008.
8. NICE clinical guideline 59 (2008). Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults. Available from www.nice.org.uk/CG059
9. Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Viscosupplementation in patients with knee osteoarthritis: temporal trend of benefits assessed by meta-regression. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013 May 29.

