

Àcid hialurònic estabilitzat d'origen no animal (NASHA)

Tractament de l'artrosi

Informe per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

Data 12/04/2007 Codi 06/07

1.- SOLICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr. Navarro.

Servei: Servei de Traumatologia.

Justificació de la sol·licitud: Tractament de l'artrosi amb àcid hialurònic (AH) en posologia única, origen no animal, major semivida, major dosis i concentració, facilitat de conservació i maneig.

Data recepció de la sol·licitud: 08/03/2007.

Autors: MGM, JCJ, LGB.

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Àcid hialurònic estabilitzat d'origen no animal.

Nom comercial: Durolane®.

Laboratori: Zambon.

Grup terapèutic. Producte sanitari classe III.

Via de administració: injecció intrarticular.

Dispensació: no finançat pel Sistema Nacional de Salut.

Via de registre: AEM.

Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi	Cost por unitat PVL amb IVA
Durolane® 60 mg / 3 ml	1 xeringa precargada	232165	214 €

3.- AREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme de acció.

El fluid sinovial, que gràcies al seu contingut en àcid hialurònic (AH) és viscoelàstic, es troba present en totes les articulacions, assegurant unes propietats de lubricació i absorció de cops i un moviment indolor. Les malalties degeneratives articulars com l'artrosi, s'associen a una pèrdua substancial de viscositat del fluid sinovial. Aquest augment de l'estrès mecànic en l'articulació, així com certa pèrdua de cartílag articular, sembla l'origen del dolor i la rigidesa en l'articulació que perd la seva funcionalitat. S'ha comprovat que en aquestes patologies, el líquid sinovial conté una baixa concentració d'àcid hialurònic.

El AH és un glicosaminoglicà que es troba àmpliament distribuït a l'organisme i és idèntic en totes les formes de vida. Produït pels condrocits i sinoviòcits de la membrana sinovial, es troba dissolt al líquid sinovial i forma part de la matriu extracel·lular del cartílag hialí. Afavoreix les seves propietats viscoelàstiques, redueix l'estrès mecànic de l'articulació i proporciona com a resultat l'alleujament del dolor i la millora de la mobilitat articular. També sembla reduir la inflamació i pot estimular a més la seva síntesi endògena, estenent possiblement l'efecte terapèutic més enllà de la permanència del fàrmac injectat a l'articulació.

El NASHA és sintetitzat per estreptococs, purificat, per tant la contaminació amb materials d'origen animal és mínima. El procés d'estabilització crea lligaments creuats entre les cadenes d'AH i dona com a resultat un gel viscos que augmenta la densitat, sense canviar el caràcter polianiónic de la cadena polisacàridica i per tant, sense canviar-ne la seva biocompatibilitat. El temps més prolongat de residència a l'articulació permetria reduir el nombre d'injeccions per assolir una eficàcia a llarg termini.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació.

AEM i PS, EMEA: tractament simptomàtic d'OA lleu a moderada de genoll i maluc.

■ Taula 1. Taula comparativa de les diferents presentacions d'AH.

	SYNVISC	HYALGAN	ORTHOVISC	ADANT	OSTENIL	GO-ON	SUPLASYN	DUROLANE
Autorització	Registro como producto sanitario	Registro como fármaco	Registro como producto sanitario (al considerarse que el principal efecto no se alcanza por medios farmacológicos ni metabólicos, aunque éstos también pueden contribuir a su función)					
Laboratorio	Wyeth	Bioiberica	G. Ferrer	Tedec Meiji	Marterfarm	Rottapharm	Rubio	Zambon
Obtención	Extracción a partir de la cresta de gallo			Biotecnología (a partir de cultivos de Streptococcus y fermentación)				
Composición	Hilano	Hialuronato sódico						A. Hialurónico estabilizado (mayor tiempo de permanencia intraarticular)
Conservación-Caducidad	T. ambiente 12 meses	Inferior a 25°C Proteger de la luz 3 años	2-8°C 2 años	1-30°C Proteger de la luz 3 años	Inferior a 25°C 2 años	Inferior a 25°C 3 años	15-30°C 3 años	2-25° C Proteger de la luz 3 años
Indicaciones	Artrosis de rodilla	Artrosis de rodilla y periartrosis escapulo humeral	Artrosis de rodilla	Artrosis de rodilla, periartrosis escapulo humeral rizartrrosis	Todas las articulaciones (según ficha técnica)	Artrosis de rodilla y hombro	Reemplazo y suplemento del líquido sinovial en las articulaciones artrósicas	Artrosis de rodilla y cadera
Presentación	Envase con 3 jeringas precargadas	Envase con 1 vial o 1 jeringa precargada	Envase de 1 jeringa precargada	Envases 1 y 5 jeringas precargadas	Envase 1 jeringa precargada	1 jeringa precargada	1 jeringa precargada	1 jeringa precargada
Peso molecular (Daltons)	6.000.0000	500.000-800.000	1.000.000-1.500.000	900.000	1.200.000-1.500.000	800.000-1.500.000	500.000-800.000	No procede
Volumen-concentración por unidad	2 ml al 0.8%	2 ml al 1%	2 ml al 1,5 %	2,5 ml al 1%	2 ml al 1 %	2,5 ml al 1 %	2 ml al 1% 0,7 ml al 1%	3 ml al 2%
Posologia	3-6 inyecciones i.a. en semanas consecutivas	5 inyecciones i.a. en semanas consecutivas	3 inyecciones i.a. en semanas consecutivas	3-5 inyecciones i.a. en semanas consecutivas	3-5 inyecciones i.a.	5 inyecciones i.a.	3 inyecciones i.a.	1 inyección i.a.
Seguridad	No exento de posible riesgo alérgico			Exento de los riesgos de los productos de obtención animal				

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Infiltració mitjançant injecció intrarticular, seguint normes d'asèpsia pròpies de tot procediment invasiu, drenar el vessament articular si existís i deixar l'articulació en repòs 48 hores després de la punció. Una única injecció per cicle de tractament i per genoll.

3.4 Farmacocinètica.

L' AH convencional administrat en una articulació no es troba en la mateixa transcorregudes 24-48 hores. L'AH NASHA es degrada a l'organisme per les mateixa via metabòlica que l'AH endogen. La semivida d'eliminació del producte es d'unes 4 setmanes en el genoll humà.

■ Taula 2. Lindqvist et al. <i>Elimination of stabilized hyaluronan from the knee joint in healthy men.</i> Clin Phramacokinet 2002; 41 (8): 603-613	
Disseny	Un sol centre, dosis única intrarticular de 60 mg/3 ml, no comparatiu. Ubicació: Suècia.
Població	6 voluntaris sans, homes, entre 28 i 47 anys (mitja, 38 anys)
Criteris de valoració	Eliminació de l'àcid hialurònic NASHA marcat amb I ¹³¹ ; ressonància magnètica i gammagrafia del genoll.
Mètodes	S'injectà als participants una única injecció intrarticular de 60mg/3ml d'àcid hialurònic estabilitzat no animal (NASHA) marcat amb I ¹³¹ . Després de la injecció els subjectes estigueren plenament actius sense restriccions. Es determinà després la radioactivitat al genoll, sang, orina i zona hepàtica durant 3 setmanes i s'efectuaren exàmens de ressonància magnètica i gammagrafia del genoll a les 24 hores de la injecció.
Resultats	L'eliminació de NASHA marcat radioactivament del genoll es caracteritza per una fase inicial ràpida i una fase posterior lenta; i s'ajusta a un model triexponencial amb uns valors de semivida d'eliminació de 1,5 hores, 1,5 dies i 4 setmanes.

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

■ Estudis clínics realitzats en artrosi del genoll

Estudi 1 en OA de genoll: Altman et al. feren un estudi durant 26 setmanes, controlat amb grup placebo, comparant una sola injecció de Durolane (60 mg) amb una injecció de sèrum fisiològic amb 347 pacients amb OA del genoll.

El primer objectiu fou una resposta positiva al tractament i aquest fou definida com: "reducció del dolor a l'escala WOMAC d'almenys el 40% amb una millora absoluta d'almenys 5 punts comparat amb el valor inicial". Considerant tota la població estudiada, no hi havia diferències significativament estadístiques entre els 2 grups en les taxes de resposta per cap dels paràmetres d'eficàcia. No hi hagueren diferències estadísticament significatives entre Durolane i SF als següents punts de seguiment: a les 2 setmanes, a les 6, 13 i 26. Malgrat això, quan l'anàlisi estava basat amb pacients que patien d'OA confinada al genoll (N=216), es trobava diferències significatives a favor de l grup d'AH a la setmana 6 (RR 1.53; 95% CI 1.05 a 2.23, P=0.03) (NNT=7), però no als altres temps seguits (setmana 2, 13 i 26).

En aquest estudi, NASHA no es superior al placebo pels anàlisis d'eficàcia.

■ **Taula 3. Altman et al. Efficacy and safety of a single intraarticular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee.** Osteoarthritis Cartilage. 2004 Aug;12(8):642-9.

Duració: 26 setmanes

Disseny: randomitzat, doble cec, multicèntric en 18 centres al Canadà (6 centres), Suècia (5 centres) i Estats Units (7 centres).

Grups: 172 pacients en el grup HA NASHA i 174 pacients en el grup placebo.

Criteris inclusió: OA del genoll refractària a teràpies farmacològiques índex WOMAC en la subescala del dolor d'almenys de 7 punts en un genoll i no més de 15 en cada genoll, dolor al genoll durant els 3 mesos precedents (però mantenint-se normalment actius i capaços de caminar 50 m sense ajuda).

Criteris exclusió: OA patelofemoral aïllada, ús d'esteroides sistèmics, ús de glucosamina o condroitina els passats 3 mesos, injecció intraarticular al genoll de corticosteroides en els passats 3 mesos o AH els passats 9 mesos; tractament amb AINEs tòpics o orals durant la setmana prèvia, ús de no AINEs tòpics els 3 dies previs, artroscòpia o altres procediments quirúrgics passats 12 mesos i tractament anticoagulant (excepte AAS <= 325 mg/dia), pacients que presentin alguna condició inflamatòria activa sistèmica o infecciosa, artritis sèptica del genoll els 3 mesos previs, estasis limfàtica o venosa significativa de les cames, malalties actives de la pell o infecció a la pell de la zona de la injecció o alguna altra condició que faci al pacient no adequat per incloure'l a l'estudi segons criteri de l'investigador.

Objectius: el primer objectiu fou "reducció del dolor a l'escala WOMAC d'almenys el 40% amb una millora absoluta d'almenys 5 punts comparat amb el valor inicial". Objectius secundaris foren la puntuació de rigidesa a l'escala WOMAC i puntuació de funció física a l'escala WOMAC.

Resultats a les 26 setmanes.

Variable avaluada en l'estudi	Grup NASHA	Grup SF	P
Reducció en l'escala del dolor WOMAC.	-2.5 ±4	-2.89 ±4.17	0.4
Valor de rigidesa a l'escala WOMAC.	-0.47 ±1.77	-0.82 ±1.96	0.048
Valor de funció física a l'escala WOMAC.	-5.82 ±12.16	-7.42±13.52	0.32

Estudi 2 en OA de genoll: Akermark et al. és un estudi no controlat i inicialment no enfocat a avaluar l'eficàcia ja que l'objectiu primari és avaluar els efectes adversos.

L'ús significatiu de AINEs durant els períodes de seguiment després de les injeccions limita la possibilitat de treure conclusions solides pel que fa a l'eficàcia.

■ **Taula 4. Akermark et al. Non-animal stabilised hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee.**

Clin Crug Invest 2002; 22 (3): 157-166.

Disseny: estudi prospectiu, no cec, conduït en 5 centres de suècia.

Pacients: 103 pacients d'almenys 50 anys amb OA del genoll (128 genolls).

Mètodes: administració d' una primera injecció intrarticular de NASHA (60 mg/3ml) als 103 pacients (en 5 s'injecta en ambos genolls), seguiment durant 3 mesos. En una extensió del estudi, 53 pacients (72 genolls) que participaren en el primer estudi, reberen una segona injecció intraarticular de NASHA aproximadament 6 mesos després de la primera; aquets pacients foren seguits 1 mes més.

Criteris exclusió: artritis reumatoide o altres condicions inflamatòries sistèmiques, cirurgia de l'articulació programada durant el període d'estudi.

Objectius: el primer objectiu tant en el primer estudi com en l'extensió fou "freqüència d'efectes adversos.

Com a objectius secundaris també es mesuraren criteris d'eficàcia com dolor al genoll mesurat per l'escala VAS, inflamació del genoll i sensibilitat, condició de malaltia global del pacient (molt bona, bona, normal, pobre, molt pobre).

Resultats:, el dolor i la sensibilitat a la palpació semblen menors als tres mesos de l'estudi, no s'observaren canvis en l'estat d'inflamació. La puntuació VAS es reduí als 3 mesos comparant amb la de l'inici ($p < 0.0001$), Wilcoxon test). Els pacients valoraren la condició de malaltia global als 3 mesos com igual que al principi. Considerant els resultats a 1 mes de la segona injecció, no es trobaren diferències en cap mesura excepte una lleugera millora en la puntuació del dolor en l'escala VAS ($p < 0.0001$, Wilcoxon test).

Eficàcia de la primera injecció de HA NASHA.

Mesura	Inici del primer estudi	Als 3 mesos	
Proporció de dolor o sensibilitat a la palpació	56% (72/128)	34% (40/118)	P=0.0003, Mc Nemar's test
Genoll amb inflamació	31% (39/128)	28% (33/118)	P=0.67

Eficàcia de la segona injecció de HA NASHA.

Mesura	Inici de l'estudi d'extensió	Al mes	
Proporció de dolor o sensibilitat a la palpació	25% (13/53)	19% (10/53)	
Genoll amb inflamació	21% (11/53)	23% (12/53)	

■ **Estudis clínics realitzats en artrosi de maluc**

Estudi 1 en OA de maluc: estudi pilot de Berg et al, únic que estudia en OA maluc:

■ **Taula 5. Berg et al. Intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid for osteoarthritis of the hip: a pilot study.** Clin Exp Rheumatology 2004; 22: 300-6.

Disseny: estudi pilot, obert, prospectiu, un sol centre, seguiment durant 3 mesos.

Pacients: 31 pacients.

Criteris d'inclusió: pacients amb OA de la maluc amb una puntuació de 7 o més en l'escala del dolor WOMAC en almenys 1 de les articulacions i un temps d'evolució superior als 3 mesos abans d'iniciar l'estudi.

Criteris d'exclusió: injecció intrarticular a la maluc de corticosteroides en els passats 3 mesos, artroscòpia o altres procediments quirúrgics els passats 3 mesos, us d'esteroides sistèmics els passats 3 mesos, al·lèrgia a HA o anestèsics o medis de contrast, artritis sèptica del maluc els 3 mesos previs o alguna altra condició que faci al pacient no adequat per incloure'l a l'estudi segons criteri de l'investigador. Pacients amb tractament anticoagulant.

Mètodes: una dosi de AH NASHA a la maluc, en quiròfan, sota control radiològic, amb anestèsia local. Durant l'estudi no es permeteren la injecció intrarticular de altres AH o corticosteroides.

Objectius: valoració a les 2 setmanes i als 3 mesos de l'eficàcia en quant a la disminució del dolor, rigidesa i funció física en l'escala WOMAC. Els pacients (N=18) que mostraren dolor reduït al tercer mes, participaren en una fase d'extensió i es valoraren entre el mes 6 i 11.6. Una resposta positiva fou definida com a $\geq 40\%$ de reducció en l'escala WOMAC respecte l'inici.

Resultats: 14 (50%) pacients foren responedors a les 2 setmanes i 15 (54%) als 3 mesos. En l'estudi d'extensió 7 (44%) pacients mostraren resposta positiva. En l'escala WOMAC del dolor s'observaren valors de reducció a la setmana 2 (4.8 punt. $P=0.0001$) i als 3 mesos (5.5 punts, $P=0.0001$). Pel q fa a la rigidesa, disminuí 1.5 i 1.3 punts a les 2 setmanes i als 3 mesos respectivament. Per l'escala de funció física la disminució fou de 10.9 i 15.9 punts. Totes les disminucions són estadísticament significatives.

4.2. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

En l'estudi de Altman et al. el 62% dels pacients que presentaven OA bilateral, degut a la dificultat d'identificar la font exacta de dolor, podrien haver emmascarat l'efecte de tractament amb NASHA. Aquesta suposició és suportada per l'observació que la màxima resposta associada a NASHA s'observà en el subgrup de 82 pacients que presentaven OA unilateral, i

aquest superioritat fou present a les 6 setmanes, temps que coincideix amb la semivida del NASHA.

En el mateix estudi s'assumeix que sabent que el pic d'eficàcia amb NASHA ocorre a les 6 setmanes i la semivida d'eliminació es de 4 setmanes, s'assumeix que NASHA és efectiu en la majoria de pacients entre les 6 i 13 setmanes, per tant, seria raonable considerar una nova injecció al cap d'aquest període de temps.

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

En la revisió de Bellamy et al. de la Cochrane sols s'inclou l'assaig de Altman et al. en l'avaluació de l'AH NASHA. Conclou que no es detectaren diferències significatives en cap variable d'eficàcia en els anàlisis considerant tots els grups de pacients.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Segons fitxa del producte, els efectes adversos anticipats són dolor transitori, inflamació, rigidesa al genoll i la seva intensitat ha estat de lleu a moderada, amb duració mitja d'una setmana. Alguns pacients han presentat dolor, inflamació i/o rígides durant mes de 3 setmanes. No es coneixen reaccions al·lèrgiques greus.

En l'estudi de **Altman et al.** la majoria d'efectes adversos (EA) (79.3%) foren classificats com moderats. No hi hagueren diferències en els efectes adversos entre el grups NASHA i el grup placebo. El nombre de pacients q referiren efectes adversos foren 22 (12.8%) en el grup NASHA i 14 (8%) en el grup SF. El més freqüent fou artràlgia (6.4% en NASHA front 2.9% en SF). La majoria (>70%) dels efecte adversos aparegueren en els dos dies següents a la injecció en ambdós grups. L'abandonament del tractament atribuïble als EA fou 13 en el grup NASHA i 6 en el grup SF, 5 i 4 foren atribuïts a al tractament. Deu pacients (7 en el grups NASHA i 3 amb SF) patiren efectes adversos seriosos que l'investigador considerà no relacionats al tractament. No s'han detectat reaccions immunes amb NASHA.

En l'estudi de **Akermark et al.** s'avalua la seguretat de la injecció de NASHA en 103 pacients amb OA del genoll. Els pacients amb els 2 genolls afectats foren tractats bilateralment (N=25) i cada genoll fou avaluat independentment. L'avaluació clínica es feu a l'inici, a les 2 setmanes i als 3 mesos. L'extensió de l'estudi també fou no cec i prospectiu i amb 53 pacients que ja participaren en el primer estudi. L'interval entre la primera i segona injecció fou 7 mesos (6.5 a 9.5 mesos). L'avaluació es feu a les 2 setmanes i al mes.

Tant en el primer estudi com en l'extensió els pacients reberen medicació com AINEs (22/103 i 21/53) per agravació dels símptomes del genoll (dolor o inflamació). Després de la primera injecció, 51 reaccions locals possiblement foren degudes al producte o al procediment d'injecció, de les quals el 90% foren reaccions locals al lloc d'injecció. Després de la segona injecció, 11 EA foren considerats potencialment relacionats al producte o al procediment d'injecció, el 73% dels mateixos eren també reaccions locals al lloc d'injecció.

■ Taula 6. Akermark et al. Non-animal stabilised hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee.
Clin Crug Invest 2002; 22 (3): 157-166.

Disseny: estudi prospectiu, no cec, conduït en 5 centres de suècia.

Pacients: 103 pacients d'almenys 50 anys amb OA del genoll (128 genolls). 53 pacients en el primer estudi i 50 en l'extensió.

Mètodes: administració d'una injecció intrarticular de NASHA (60 mg/3ml), seguiment durant 3 mesos. En una extensió del estudi, 53 pacients (72 genolls) que participaren en el primer estudi, reberen una segona injecció intraarticular de NASHA aproximadament 6 mesos després de la primera; aquets pacients foren seguits i mes més.

Criteris exclusió: artritis reumatoide o altres condicions inflamatòries sistèmiques, cirurgia de l'articulació programada durant el període d'estudi.

Objectius: el primer objectiu tant en el primer estudi com en l'extensió fou "freqüència d'efectes adversos relacionats al dispositiu no anticipats". Els EA anticipats foren definits com reaccions locals com dolor del genoll transitori (mesurada segons escala VAS), inflamació i sensibilitat augmentada (present o no).

També es mesuraren criteris d'eficàcia com dolor al genoll mesurat per l'escala VAS, inflamació del genoll i sensibilitat, condició de malaltia global del pacient (molt bona, bona, normal, pobre, molt pobre) i satisfacció global del tractament (molt bona, bona, normal, pobre, molt pobre). Aquesta última condició fou sols avaluada en el primer estudi.

Efectes adversos després de la primera injecció de HA NASHA degut al procediment

<i>Efecte advers</i>	<i>Degut al HA</i>	<i>Degut al AH i la injecció</i>	<i>Degut a la injecció</i>	<i>No relacionat ni al AH ni a la injecció</i>
Artràlgia	21	6	1	20
Artropatia	16	3	2	5
Miàlgia patològica	1			2
Rinitis	1			4
Febre		1		2
Dolor al lloc d'injecció	1	1	3	
TOTAL	10	11	6	33

En l'estudi de **Berg et al.** (N=31) es reportaren 18 EA per 13 pacients dels quals el 89% aparegueren els primers 3 mesos. La meitat (9/18) es consideraren no relacionats al tractament. La resta foren exacerbació del dolor o rigidesa en la maluc tractada, q succeïa amb intensitat moderada i als pocs dies de la injecció.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

-Contraindicacions: no injectar AH NASHA si el pacient es sensible als productes que contenen AH. Si el pacient presenta infecció o malaltia de la pell a la zona d'injecció o pròxima a ella. Contraindica també si l'articulació del genoll esta infectada o molt inflamada.

-Precaucions: emprar amb precaució amb pacients que pateixen estasis venosa o limfàtica de la cama. No injectar intravascular, no extraarticular ni injectar-se als teixits ni capsula sinovial.

-Embarassades, lactància, nens: no hi ha dades.

-Interaccions: no es coneixen les interaccions amb altres injeccions intrarticulares. Si el tractament es bilateral cal emprar una xeringa per cada genoll.

6. AREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

No s'han realitzat estudis comparatius d'efectivitat entre Durolane i altres formulacions d'AH no estabilitzats.

Per l'administració de qualsevol dels AH cal tenir en compte altres costos com el material emprat (agulla intradèrmica per infiltració, apòsits estèrils), anestèsia, temps del personal d'infermeria i facultatiu i el cost mateix de cada AH.

■ Taula 6. Taula comparativa de preus entre diferents presentacions d-AH (considerant el tractament d'un sol genoll).

	SYNVISC	HYALGAN	ORTHOVISC	ADANT	OSTENIL	GOON	SUPLASYN	DUROLANE
NUM. INJECCIONS PER CICLE	3-6	5	3	3-5	3-5	5	3	1
PREU UNITARI	----	C/5 xer 208.10 €	----	----	----	----	----	1 inj 149.80 €
COST PER CICLE	----	208.10 €	----	----	----	----	----	149.80 €

A l'hospital s'ha utilitzat de forma puntual l'Hyalgan, sol.licitat com a material sanitari. Logaritme també disposa de Durolane.

No considerem el cost per l'hospital, donat que Durolane no ha demostrat una eficàcia en front placebo que ens recomani acceptar-hi la seva inclusió a la Guia Farmacoterapèutica.

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

El coneixement sobre eficàcia i seguretat de les infiltracions amb AH NASHA es basa en pocs estudis (3) i de qualitat qüestionable.

L'AH NASHA ha mostrat en algun dels estudis no ser superior a placebo excepte en alguns grups reduïts de la població, per exemple, en pacients amb OA confinada a un sol genoll i sols en moments concrets del seguiment. Aquesta associació temporal sembla associada a la semivida del producte (unes 8 setmanes), això fa pensar que seria necessària una injecció cada 6-13 setmanes. En alguns dels estudis hi ha deficiències importants que no permeten saber la verdadera eficàcia del AH: els pacients poden prendre AINE durant els períodes de seguiment, factor que pot esdevenir un biaix important.

Calen més estudis per demostrar quin és la població amb OA que realment es podria beneficiar d'aquest tractament i establir l'interval òptim entre administracions per tal que l'efecte sigui present.

Pel que fa a la seguretat, sembla un producte amb efectes adversos de poca importància clínica (la majoria dolor i inflamació al lloc de punció) malgrat que cal mantenir condicions d'asèpsia rigoroses a l'hora de l'administració.

7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Considerant la evidència disponible fins el moment que mostra un lleuger o absent benefici i la manca d'informació sobre en quin perfil de pacient cal emprar-lo, es recomana la no inclusió en la GFT.

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T; Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Aug;12(8):642-9.
2. Akermark C, Berg P, Bjo"rkman A, Malm P. Non-animal stabilised hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. A tolerability study. *Clin Drug Invest* 2002;22: 157-66.
3. Berg P, Olsson U. Intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the hip: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 May-Jun;22(3):300-6.
4. Lindqvist U, Tomachev V, Kairemo K, Astrom G, Jonsson E, Lundqvist H. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet* 2002;41: 603-13.
5. N Bellamy, J Campbell, V Robinson, T Gee, R Bourne, G Wells. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane database of Systematic reviews* 2006, Issue 2. No.: Cd005321.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
6. K M Jordan, NK Arden, M Doherty. 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.
7. L Gossec, M Dougados. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis* 2004;63:478-82.
8. Catálogo de Parafarmacia 2006
9. Gil Vicent J. Casos clínicos sobre Durolane. Ácido hialurónico estabilizado de origen no animal. *Adis International*.
10. Rodríguez MJ. Nueva generación de ácido hialurónico: experiencias y uso clínico. *Dolor Investigación, Clínica & Terapéutica* 2005;20:5-12.
11. Monografía Durolane®.
12. Fernandez-Lopez JC, Ruano Ravina A. Eficacia y seguridad del ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis de cadera. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2005. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas técnicas: CT2005/06.
13. Boletín informativo Servicio de Farmacia en colaboración con la Comisión de Farmacia i Terapéutica. Servei de farmàcia. Hospital Santa Maria del Rosell. Cartagena (Murcia). Vol 7, num. 4, desembre 2004.

