

"Año de la consolidación del Mar de Grau"
"Año de la conmemoración del Octogésimo Aniversario de la Creación de la Seguridad Social en el Perú"

INFORME N° 31 -SDEDMyEB-DETS-IETSI-2016

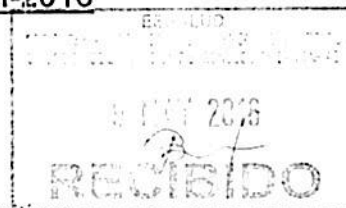
PARA : Dr. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga
Gerente de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

DE : Lic. GLORIA GUTIERREZ NUÑEZ
Sub Gerente de la Dirección de Evaluación de Dispositivos
Médicos y Equipos Biomédicos

ASUNTO : Informe Técnico de Evaluación de Tecnologías para el Dispositivo
Médico de implante de Hilano GF-20

REFERENCIA : Carta N° 1028-G-RAAR-ESSALUD-2016

FECHA : Lima, 19 de Mayo del 2016



I.- INTRODUCCIÓN

El presente informe está referido al Requerimiento de la Red Asistencial Arequipa de Especificaciones Técnicas de Implante de Hilano GF 20 y desbloqueo de Código SAP.

II.- ANTECEDENTES

- Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015, de fecha 23 de febrero del 2015, el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI).
- Con Carta N° 1028-G-RAAR-ESSALUD-2016, de fecha 11 de Abril del 2016, el Gerente Red Asistencial Arequipa - EsSalud, solicita a IETSI (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación), Especificaciones Técnicas de Implante de Hilano y desbloqueo de Código SAP.



III.- METODOLOGIA

3.1 Fuente Primaria:

Los usuarios (Jefes del Servicio de Ortopedia y traumatología), han remitido su requerimiento para solicitar las especificaciones técnicas del implante Hilano GF20, por medio de carta N° 1028-G-RAAR-ESSALUD-2016, de fecha 11 de Abril del 2016, por cuanto indican:

- Que en viscosuplementación está recomendada en las guías de tratamiento de Osteoartritis de las principales instituciones internacionales.
- Que el viscosuplemento de mayor similitud al líquido sinovial normal.
- Ha demostrado ser eficaz en diversos grados de osteoartritis
- Ha demostrado disminuir el dolor y mejorar la función articular en pacientes con osteoartritis Grado II y III.



"Año de la consolidación del Mar de Grau"

"Año de la Conmemoración del Octogésimo Aniversario de la Creación de la Seguridad Social en el Perú"

- Ha demostrado retrasar la necesidad de reemplazo total de rodilla en una mediana de 2,1 años
 - En tratamiento de osteoartritis significó un ahorro de costos por paciente de 33% en el primer año, 10% y 9% en el segundo y tercer año.
- Asimismo se menciona como sustento técnico del requerimiento las Guías de Instituciones internacionales: OARSI (Osteoarthritis Research Society International), Guías de consenso de expertos basados en la evidencia del año 2007, y guías mexicanas de tratamiento de osteoartritis Rev. 2013, en las cuales se detalla que el uso de Hilano se encuentra en controversia.

3.2. Búsqueda de Información:

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica sobre la eficacia, seguridad, efectividad relacionado al implante de Hilano. Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE y PreMedline (1950-abril 2013), EMBASE (1980-abril 2013), PsycInfo (1887- abril 2013), CINAHL (1982- abril 2013), Cochrane Library (1982- abril 2013) y Centre for Reviews & Dissemination (1973- abril 2013). El análisis bibliográfico se complementó con consultas manuales, web de organizaciones y agencias de evaluaciones nacionales e internacionales.

IV. ANALISIS

4.1. Aspectos Generales



El hialuronano endógeno, conocido como ácido hialurónico (AH), es un glicosaminglicano grande, componente estructural principal de la matriz extracelular sinovial y del cartilago. También se encuentra en el fluido sinovial y es producido por la capa de células que recubren la articulación. Las funciones del AH son conferir visco-elasticidad y lubricación de la articulación. También ayuda a mantener la hidratación de los tejidos y la homeostasis de las proteínas mediante la prevención de movimientos de grandes cantidades de líquido y actuando como un buffer osmótico.



Las formas sintéticas del AH son aisladas de la cresta del gallo y del tejido del cordón umbilical, desarrolladas para uso clínico desde 1960. El razonamiento de su uso es el reemplazo de las propiedades perdidas por la reducción de la producción y calidad de AH que ocurre en la osteoartritis (OA), un concepto conocido como visco-suplementación. Los preparados comerciales del AH o hialuronanos, tienen la misma estructura que el AH aunque las moléculas reticuladas (conocidas como hilanos) se produjeron para obtener mayor elastoviscosidad y tiempo de permanencia intra-articular. Sin embargo, los mecanismos por los que las formas sintéticas de AH confieren su efecto terapéutico, si hay alguno, no es convincente, y no existe evidencia de la restauración de las propiedades reológicas (flujo de la materia líquida).

Los desenlaces importantes considerados como críticos para la toma de decisiones en el manejo de la OA son el dolor y la función de la articulación (medidos con las escala VAS y WOMAC), la calidad de vida y el perfil de eventos adversos. Para la consideración de la evidencia de la eficacia de una determinada terapia, la comparación primaria que debe tomarse en cuenta es con placebo. Por lo tanto, en el caso específico de las inyecciones intra-

"Año de la consolidación del Mar de Grau"
"Año de la Conmemoración del Octogésimo Aniversario de la Creación de la Seguridad Social en el Perú"

articulares de hialuronanos, el comparador más apropiado para juzgar la efectividad clínica y los eventos adversos es el suero salino.

Por otro lado, aunque es relevante presentar los estimados de los efectos de Hilano GF20 respecto al placebo según el tipo de articulación (rodilla, cadera, mano, dedo pulgar del pie y tobillo), la mayoría de los estudios se han enfocado en la articulación de la rodilla, cuyos resultados se presentan a continuación

4.2. Del Dispositivo Médico

Hilano GF20 versus placebo en osteoartritis de rodilla: resultados y calidad de la evidencia

Un estudio con 94 pacientes con OA de la rodilla (Moreland 1993) (1) sugirió que Hilano GF20 y placebo pueden ser similares en el efecto sobre el dolor global medido con la escala de VAS en un periodo de seguimiento menor de 13 semanas (diferencia promedio -0.07; IC 95% -0.48, 0.33). El nivel de evidencia disminuyó de alto a moderado por imprecisión de los resultados. Esto quiere decir que el valor superior o inferior de diferencia mínima importante del IC cruzó la línea de no diferencia o cero.

El metanálisis de cuatro estudios con 233 personas con OA de la rodilla sugirió que Hilano GF20 puede ser clínicamente más efectivo que placebo en mejorar el dolor medido con WOMAC en un periodo de seguimiento de menos de 13 semanas (Cubucku 2005, Dickson 2001, Diracoglu 2009 y Kotevoglú 2006) (2-5), (diferencia promedio: -1.24; IC 95% -2.15, -0.33; I² =87%), aunque con gran incertidumbre por un nivel muy bajo de calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia disminuyó de alta hasta muy baja, debido a serias limitaciones metodológicas de los estudios, inconsistencia (alto valor de I² =87%), e imprecisión de los resultados.

Un estudio de 30 personas con OA de la rodilla (Kotevoglú 2006) (5) sugirió que múltiples inyecciones de Hilano GF 20 pueden ser clínicamente más efectivos que el placebo en mejorar el dolor medido con WOMAC en un periodo de seguimiento de más de 13 semanas (diferencia promedio: -1.09; IC 95% -1.92, -0.25), aunque importante incertidumbre existe en este estimado debido a la baja calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia disminuyó dos niveles porque los estudios tienen riesgos de sesgos muy serios. Esto quiere decir que el número de limitaciones metodológicas fueron más de dos de las siguientes: ocultamiento no claro de la secuencia de asignación, falta de cegamiento, pérdidas de pacientes en el seguimiento, reporte selectivo o grupos basales disímiles.

Un estudio con 253 personas con OA de la rodilla (Chevalier 2010) (6) sugirió que la inyección única de Hilano GF20 puede no ser clínicamente efectivo que placebo en mejorar el dolor medido con WOMAC en un periodo de seguimiento de más de 13 semanas (diferencia promedio: -0.24; IC 95% -0.48, 0.01), aunque importante incertidumbre existe en este estimado por evidencia de baja calidad. La evidencia bajo dos puntos por riesgo de sesgos y por imprecisión de los estimados.



"Año de la consolidación del Mar de Grau"

"Año de la Conmemoración del Octogésimo Aniversario de la Creación de la Seguridad Social en el Perú"

Cinco estudios con 417 personas con OA de la rodilla (Cubukcu 2005, Dickson 2001, Moreland 1993, Wobig 1998 y Wobig 1999c) (2,3,1,7,8) sugirieron que habría menos pacientes con reacciones locales en el grupo placebo comparado con el grupo de HilanoGF20 en un tiempo de seguimiento de 13 semanas de duración (diferencia promedio: 1.81; IC 95% 0.36, 9.07; I2 =59%), aunque importante incertidumbre existe en este estimado por evidencia de muy baja calidad. La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones metodológicas de los estudios, imprecisión e inconsistencia del estimado (I2 =59%).

Un estudio de 52 personas con OA de la rodilla (Kotevoglou 2006) (5) sugirió que habría menos pacientes con reacciones locales en el grupo de placebo comparado con las personas en el grupo de Hilano GF20 en un periodo de seguimiento de más de 13 semanas (diferencia promedio: 1.00; IC 95% 0.13, 70.42), aunque importante incertidumbre existe en este estimado debido a la calidad muy baja de la evidencia. La calidad disminuyó por riesgos de sesgo serios de los estudios y por imprecisión.

Aunque los estudios mostraron una reducción clínicamente importante comparada con placebo para Hilano G-F 20 en las escalas de WOMAC hasta los tres meses, la calidad de la evidencia es baja. Después de tres meses, las reducciones importantes en el dolor se mostraron cuando se utilizaron múltiples inyecciones (un estudio), pero este efecto no fue demostrado para inyecciones únicas. Igualmente, la evidencia de estos estimados fue baja o muy baja. Este nivel de evidencia significa que existe importante incertidumbre por lo que es baja la confianza en los resultados. El verdadero valor del efecto puede ser sustancialmente diferente al presentado, de realizarse estudios de adecuado diseño y conducción.



4.3. Otros documentos de síntesis de evidencia

La Guía para el Manejo de la Osteoartritis Desarrollada por NICE (9) incluyó la siguiente pregunta para formular recomendaciones basadas en evidencia: "¿cuál es la efectividad clínica y costo efectividad de las inyecciones intra-articulares de los hialuronanos en el manejo de la osteoartritis de la rodilla, mano, tobillo, dedo pulgar del pie y cadera?". Tras la búsqueda de la literatura científica y evaluación de la calidad con el sistema GRADE (10), la guía no recomienda el uso de inyecciones intra-articulares de hialuronanos en el manejo de la OA.

Evidencia de calidad moderada sugirió que HilanoGF20 es igual al placebo en reducir el dolor global medico con la escala de VAS en un periodo de seguimiento menor de 13 semanas. Esta similitud de Hilano GF 20 con placebo (suero salino) también se corroboraría en una reciente revisión sistemática realizado por Pai et al., 2014 (11), cuyo objetivo fue revisar la evidencia de la eficacia de las inyecciones intra-articulares de Hilano GF 20 en la reducción del dolor de la osteoartritis de rodilla comparada con placebo a los 6 meses. Se incluyeron a



"Año de la consolidación del Mar de Grau"
"Año de la Conmemoración del Octogésimo Aniversario de la Creación de la Seguridad Social en el Perú"

dos ECAs (Karisson 2002 y Wobig 1998) doble ciego pero sin descripción del método de aleatorización, que midieron el dolor con la escala VAS (0 a 100, donde 0 es no dolor y 100 es dolor insoportable). El metanálisis mostró que no había diferencia significativa en un periodo de 6 meses, entre Hilano GF20 y el control con suero salino en términos de la reducción del dolor medida con la escala VAS (diferencia media: -12.96, IC 95% -35.48, 9.56). De igual manera a los estimados de efectos presentados para Hilano GF 20, la evidencia de la calidad es baja. Limitaciones de los estudios y el alto grado de imprecisión reduce la calidad de la evidencia de este estimado.

4.4. De la Situación en EsSalud:

En EsSalud se viene adquiriendo desde el año 2014 según reporte del Sistema SAP/R3 en las IPRES Sabogal, Almenara, Rebagliati, Piura, Lambayeque, Cajamarca, La Libertad y Ancash, teniendo como postor único al representante SANOFI – Aventis del Perú S.A. del fabricante Genzyme Biosurgery, no se cuenta con especificaciones técnicas homologadas a nivel central y el precio de adquisición es de S/ 670.00 y la mayoría de compras se realizan bajo la modalidad de compras "N".

V. Conclusiones



Una intervención debe primero mostrar tener un beneficio clínico, y el mejor comparador para mostrar esto sería el placebo, con el fin de identificar la magnitud del efecto sobre la respuesta al placebo. Solo si se prueba un efecto sobre placebo, se deben considerar la evidencia de sus comparaciones con otros tratamientos activos



Los estudios que han evaluado la eficacia de Hilano GF20 relativo a placebo o suero salino, sugieren que Hilano GF20 reduce el dolor medido con las escalas de WOMAC hasta los tres meses, pero es semejante al placebo cuando el dolor es medido con la escala VAS a los tres y 6 meses. Además, después de tres meses, las reducciones importantes en el dolor se mostraron cuando se utilizaron múltiples inyecciones, pero este efecto no fue demostrado para inyecciones únicas y siempre que el dolor fuera medido con las escalas de WOMAC. Nuevamente, tras un periodo de tres meses, Hilano GF 20 y placebo fueron similares en su efecto en el dolor medido con la escala VAS. El probable efecto de Hilano GF 20 sobre el dolor no es consistente en función a la escala utilizada para medir el dolor de la articulación. La calidad de la evidencia que respalda estos probables efectos de beneficio de Hilano GF20 es de calidad baja o muy baja, lo cual implica que la confianza en los resultados es baja. El verdadero valor del efecto puede ser sustancialmente diferente al presentado, de realizarse estudios de adecuado diseño y conducción.

El bloqueo de este Dispositivo se realiza hasta que se demuestre el costo – beneficio y beneficio clínico que representa a la Institución.

"Año de la consolidación del Mar de Grau"
"Año de la Conmemoración del Octogésimo Aniversario de la Creación de la Seguridad Social en el Perú"

VI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Moreland LW, Arnold WJ, Saway A, Savory C, Sikes D. Efficacy and safety of intra-articular hylan G-F 20 (Synvisc), a viscoelastic derivative of hyaluronan, in patients with osteoarthritis of the knee (Abstract). *Arthritis Rheum* 1993; 36(Suppl 9):165.
2. Cubukçu D, Ardiç F, Karabulut N, Topuz O. Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol*. 2005 Aug; 24(4):336-41.
3. Dickson DJ, Hosie G, English JR and the Primary Care Rheumatology Society OA Knee Study Group. A double-blind, placebo-controlled comparison of hylan G-F 20 against diclofenac in knee osteoarthritis. *J Clin Res* 2001; 4:41e52.
4. Diracoglu D, Vural M, Baskent A, Dikici F, Aksoy C. The effect of viscosupplementation on neuromuscular control of the knee in patients with osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2009; 22(1):1-9.
5. Kotevoglou N, Iyozkurt PC, Hz O, Toktas H, Kuran B. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2006; 26:325e30.
6. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 113-9.
7. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26 week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther* 1998; 20: 410-23.
8. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lowermolecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999; 21: 1549e62.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis, care and management in adults. Clinical Guideline CG177. Methods evidence and recommendations. February 2014.
10. GRADE Working Group. Disponible en <http://www.gradeworkinggroup.org/>



"Año de la consolidación del Mar de Grau"
"Año de la Conmemoración del Octogésimo Aniversario de la Creación de la Seguridad Social en el Perú"

11. Pai SK, Allgar V, Giannoudis PV. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. Int J Clin Pract. 2014 Aug; 68(8):1041-7.



GLORIA ELIZABETH GUTIERREZ NUÑEZ
Sub-Cefa. de Subdirección Evaluación Equip. Médicos y Equipos Biomédicos
Gerencia de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
IETS - ESSALUD