

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU DO ROZPOČTU PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ

ZP CHONDROPLUS

Chondroplus je průhledný a sterilní gel dodávaný ve skleněné injekční stříkačce. Výrobek je určen k jednorázovému použití. Intraartikulární výplň Chondroplus je jedinečná forma kombinace neživočišné kyseliny hyaluronové (40 mg/2 ml) a syntetického peptidu pro zlepšení fyzické funkce kloubů a snížení bolesti. Každá krabička obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku o obsahu 2 ml. Objem injekční stříkačky je uveden na krabičce i na každé injekční stříkačce.

Hyaluronová kyselina je endogenní molekula, která má v medicíně několikero využití. V ortopedii se používá především intraartikulárně v terapii osteoartrózy kolenního kloubu.

Na trhu je několik zdravotnických prostředků s obsahem hyaluronové kyseliny (HA, hyaluronic acid) určených pro terapii osteoartrózy (OA), většinou kolenního kloubu. Jedná se například o zdravotnické prostředky Hyalone, Biovisc, Crespine, Durolane, Fermathron, Monovisc, Optivisc, , Hyalubrix a Sinovial One, Orthovisc, Arthrovisc.⁶

Všechny jmenované zdravotnické prostředky mají ovšem ve srovnání s Durolane a ChondroPlus nižší molekulovou hmotnost i kratší rezidenční čas v kloubu (u většiny však tato informace není dostupná). Dále do této skupiny dále patří kombinované přípravky s obsahem kortikosteroidu, které ovšem nejsou s čistou HA srovnatelné, a to především spektrem dlouhodobých negativních dopadů na rozvoj OA. **Mezi zdravotnickými prostředky s obsahem HA jsou značné rozdíly z hlediska původu, molekulové hmotnosti a způsobu kovalentní i nekovalentní chemické modifikace HA.**

Doporučené postupy pro léčbu OA uvádějí perorální podávání nesteroidních antiflogistik a intraartikulární aplikaci glukokortikoidů (metylprednisolon acetát). Chronické podávání nesteroidních antiflogistik i aplikace glukokortikoidů intraartikulárně jsou však spojeny s typickými nežádoucími účinky (gastrotoxická, hepatotoxická, resp. kardiovaskulární toxicita nesteroidních antiflogistik a katabolické, antiproliferativní a v dlouhodobém důsledku spíše negativní vlivy na chrupavku v případě glukokortikoidů). Hyaluronová kyselina je tak alternativou zmíněných doporučení.

ChondroPlus je viskoelastický gel na bázi kyseliny hyaluronové (HA) a kolagen tripeptidu (CTP) pro intraartikulární léčbu mírné až středně těžké osteoartritidy kolena, kotníku a kyčle.

ChondroPlus využívá patentovanou technologii výroby. Přirozeně zesíťovaná a propletená HA síť je udržována strukturálně pomocí velmi malého počtu syntetických příčných vazeb, což vede k minimální modifikaci díky jedinečné a patentované stabilizační technice kolagenového tripeptidu která mu dodává jedinečnou strukturu gelových částic.

ChondroPlus je jednorázová injekční léčba k úlevě od bolesti způsobené osteoartritidou kolene nebo kyčle nebo kotníku. Kyselina hyaluronová (HA) je přirozeně se vyskytující molekula, která zajišťuje lubrikaci a utlumení nárazů v kloubu.

ChondroPlus je sterilní, průhledný koncentrovaný viskoelastický gel dodávaný ve 2ml skleněné injekční stříkačce s koncovkou luer-lock, balený v blistru.

ChondroPlus obsahuje v jedné stříkačce 40 mg kyseliny hyaluronové neživočišného původu v komplexu s 20 mg kolagenového tripeptidu v pufrovaném fyziologickém roztoku chloridu sodného o pH 7,0.

Obsah stříkačky je sterilní.

ChondroPlus je jednodávkový přípravek a měl by být aplikován pouze jednou během léčebného cyklu. V závislosti na velikosti kloubu lze intraartikulárně podat až 2 ml. Doporučený léčebný protokol je 1 injekce. Léčbu lze opakovat po 12 až 16 měsících, nejdříve však po 6 měsících.¹

ChondroPlus je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně těžké osteoartritidy kolena, kotníku nebo kyčle.^{1,2,3,4}

Z aktuálně hrazených zdravotnických prostředků podávaných ve stejné indikaci a zařazených do skupiny nekategorizovaných ZP, č. 11, nejlépe odpovídá **účinností a intervalem podání tento přípravek:**

OPTIVISC

3ml volume

Hyaluronic Acid Molecular Weight **2,8-3,2 Mda**

DUROLANE

Each 3 mL glass syringe of DUROLANE contains 20 mg/mL of sodium hyaluronate, dissolved in phosphate buffered saline

DUROLANE has the highest reported molecular weight of any HA— **10¹⁵kDa.(zdroj)**

Chondroplus

HA 40mg+CTP 20mg/2ml (2%/1%)

A new-generation sterile transparent intrarticular gel consisting of the combination of nonanimal high-molecular-weight Hyaluronic Acid (HA, 40 mg) and synthetically derived Collagen Tripeptide (CTP, 20 mg) and in 2ml volume

Hyaluronic Acid Molecular Weight **3.4 Mda**

Zatímco k maximální vazbě receptoru dochází při vysoké MW HA, velké domény těchto molekul omezují počet míst, která mohou být obsazena na buněčném povrchu, a biosyntéza HA nemusí být takovou konfigurací silně stimulována.

Endogenní syntéza HA synoviálními fibroblasty je ovlivněna koncentrací a molekulovou hmotností HA v extracelulárním prostředí (obrázek)

Viskoelastické vlastnosti (fyzikální působení) jsou silně závislé na rezidenční době implantátu v kloubu. U nízkomolekulárních implantátů bez stabilizace je rezidenční doba v kloubu v řádech hodin, u stabilizované HA přesahuje biologický poločas implantátu dobu jednoho měsíce.

Ve světle novějších studií se jeví, že mezi přípravky existují výrazné rozdíly ve farmakokinetice, účinnosti i bezpečnosti v závislosti na původu, molekulové hmotnosti a způsobu modifikace. Tyto rozdíly se mohou promítnout do úspěšnosti léčby, četnosti opakovaných aplikací a v důsledku toho i do celkových nákladů léčby. Mezi přípravky existují někdy významné rozdíly v ceně/QUALY (měřítko nákladové efektivity ve farmakoekonomických studiích; parametr roku života v plné kvalitě - quality-adjusted life-year, QALY) a v parametru ICER (Incremental cost-effectiveness ratio, poměr inkrementálních nákladů a přínosů, incremental cost-effectiveness ratio, jeden ze základních parametrů při hodnocení nákladové efektivity) oproti konvenční léčby. Níže je uveden přehled eliminačních poločasů jednotlivých forem HA.³

Tab 1:

Přehled jednotlivých forem HA dle molekulové hmotnosti a odpovídající eliminační poločasy:

	HA Nízká MW	HA Střední MW	HA Vysoká MW
MW[kDa]	500-1500	1500-6000	více než 6000
orientační * terminální eliminační poločas[h]	7-15h	14-20h	1-32 dní

*v závislosti na dávce a zvířecím modelu se může významně lišit.³

Příčiny rozdílné účinnosti jednotlivých přípravků

HA může být v zásadě dvojího původu, a sice zvířecího, např. izolovaná z kohoutích hřebínků (kdy se získá HA o molekulové hmotnosti 1,2 mil. Da), popř. z jiných zvířat (prasata, hovězí dobytek), nebo biofermentačního původu, kdy je HA produkována modifikovanými mikroorganismy. HA také může být modifikována vytvořením příčných vazeb, tzv. zesíťováním (cross-link), které zlepšují mechanické (viskozita, rozpustnost) a biologické vlastnosti. Míra zesíťování, resp. procento příčných vazeb může ovlivnit jednak rychlost degradace, ale i jiné biologické vlastnosti. HA s vyšší molekulovou hmotností má lepší vlastnosti stran obnovení viskoelastických vlastností synoviální tekutiny. Non-animální HA s minimem chemických kovalentních příčných vazeb modifikovaná zaplacením dlouhých řetězců HA dosahuje extrémně vysoké molekulové hmotnosti. Tato forma dosahuje výrazně lepších parametrů viskoelasticity, které jsou až o dva řády lepší ve srovnání s HA s nízkou molekulovou hmotností. Zvýšená molekulová hmotnost a stabilizace také stojí za prodloužením eliminačního poločasu z kloubu až na 32 dní, což je skutečně podstatný rozdíl oproti několika hodinám, resp. desítkám hodin u nízkomolekulární nestabilizované HA nebo stabilizované jen chemickou modifikací.³

Vzhledem ke podobnému efektu stabilizace HA zpracováním z. prostředků DUROLANE a CHONDROPLUS, původu HA a dlouhému biologickému poločasu je z pohledu účinnosti, bezpečnosti a účinku považujeme za srovnatelné, proto je DUROLANE vhodným komparátorem pro srovnání nákladů vynaložených na léčbu OA z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

NAZ	DOP	UHR1	MFC	CP
DUROLANE	ROZTOK ELASTOVISKÓZNÍ, INJ.1X3ML,PURIFIK.STABILIZOVANÁ NASHA	1615,92	3231,85	2136,76
ROZTOK ELASTOVISKÓZNÍ OPTIVISC SINGLE	INJ.1X3ML (3% ROZTOK HYALURONÁTU SODNÉHO),HRAZENA 1 APLIKACE DO 1 KLOUBU/6 MĚS.	1630,33	3260,67	2155,81
CHONDROPLUS	ROZTOK ELASTOVISKÓZNÍ, INJ.1X2ML	1603,25	3206,50	2120,00

Navrhovaná cena držitele je při srovnatelné dávce CHONDROPLUS 40mg+20mg, vyšší molekulové hmotnosti a stejné kvalitě vstupních surovin a technologii zpracování levnější, tudíž nákladově efektivnější než aktuálně hrazená alternativa DUROLANE nebo OPTIVISC.

Z přehledu produkčních dat VZP leden-březen 2023 je uvedený počet vykázaných balení DUROLANE a odpovídá 4061 ks.

Za rok 2022 je to pak 17194ks.⁶

Držitel registrace předpokládá v 5 letém horizontu postupné navyšování podílu CHONDROPLUS trhu ve srovnání s DUROLANE, neboť je při stejné kvalitě a účinnosti levnější.

Reference:

1. CHONDROPLUS NÁVOD K POUŽITÍ
2. Doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D: Stabilizovaná hyaluronová kyselina non-animálního původu (NASHA) pro intraartikulární podání – profil přípravku DUROLANE, REMEDIA, roč. 29, č.6/2019
3. Juřica: Odborné stanovisko, Příčiny rozdílné účinnosti jednotlivých přípravků
4. Šťastný, E., Trč, Philippou: Management OA -konzervativní léčba. Přehledové články, 2017
5. Seznam hrazených ZP SUKL <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-zdravotnickych-prostredku-hrazenych-na-poukaz>
6. Vybraná produkční data VZP ČR. Přehledy vykázaných výkonů, ošetrovacích dní, léčivých přípravků a zdravotnických prostředků, <https://www.vzp.cz/o-nas/dokumenty/publikace-dat>