



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за
скороченою процедурою: етелкальцетид

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 та складається з аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Представлені дані у висновку є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 10.01.2023.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу етелкальцетид, розчин для ін'єкцій (5 мг/мл) по 0,5 мл (2,5 мг) у флаконі, за показанням для лікування вторинного гіперпаратиреозу (ГПТ) у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН), які перебувають на гемодіалізі, була проведена за зверненням МОЗ України з підстави, зазначеної у підпункті 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від

23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 02.11.2022 №24-04/25723/2-22, від 25.11.2022 № 24-04/27944/2-22, від 21.12.2022 № 24-04/30192/2-22) відповідно до листа від ТОВ «Дельта Медікел».

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 27.12.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів¹ зареєстровано:

ПАРСАБІВ™ розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл; по 0,5 мл (2,5 мг) у флаконі, по 6 флаконів у картонній коробці; по 1 мл (5 мг) у флаконі, по 6 флаконів у картонній коробці; по 2 мл (10 мг) у флаконі, по 6 флаконів у картонній коробці.

Виробник: Амджен Європа Б.В. (маркування, вторинне пакування, випуск серії), Нідерланди; Амджен Текнолоджі (Айеленд) Анлімітед Компані (контроль якості при випуску), Ірландія; Патеон Мануфекчурінг Сервісез Ел.Ел.Сі. (виробництво, первинне пакування, контроль якості та випробування стабільності), США; Амджен Мануфекчурінг Лтд. (виробництво, первинне пакування, контроль якості та випробування стабільності), США

Заявник: Амджен Європа Б.В., Нідерланди

2) торговельна назва лікарського засобу:

ПАРСАБІВ™

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Етелкальцетид/Etelcalcetide

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

ПАРСАБІВ™

діюча речовина: етелкальцетид;

ПАРСАБІВ 2,5 мг, розчин для ін'єкцій 1 флакон містить 2,5 мг етелкальцетиду (у формі гідрохлориду) в 0,5 мл розчину; 1 мл містить 5 мг етелкальцетиду.

ПАРСАБІВ, 5 мг, розчин для ін'єкцій 1 флакон містить 5 мг етелкальцетиду (у формі гідрохлориду) в 1 мл розчину; 1 мл містить 5 мг етелкальцетиду.

ПАРСАБІВ, 10 мг, розчин для ін'єкцій 1 флакон містить 10 мг етелкальцетиду (у формі гідрохлориду) в 2 мл розчину; 1 мл містить 5 мг етелкальцетиду.

допоміжні речовини: натрію хлорид, бурштинова кислота, вода для ін'єкцій, соляна кислота (для коригування рН), натрію гідроксид (для коригування рН).

5) форма випуску: розчин для ін'єкцій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

¹ <http://www.drllz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&title=Etelcalcetide>

ПАРСАБІВ™ не можна розводити.

Лікарський засіб Парсабів вводять через венозний катетер діалізної системи в період промивання в кінці процедури гемодіалізу або внутрішньовенно після промивання катетера. При введенні під час промивання слід вводити щонайменше 150 мл об'єму промивання після ін'єкції. Якщо промивання завершено, а лікарський засіб Парсабів не було введено, то його можна вводити внутрішньовенно, з подальшим введенням щонайменше 10 мл фізіологічного розчину, що використовується для промивання.

Рекомендована початкова доза етелкальцетиду у дорослих становить 5 мг у вигляді болюсного введення 3 рази на тиждень. Концентрація альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові повинна бути на рівні або вище нижньої межі нормальних значень до введення першої дози лікарського засобу Парсабів, збільшення дози або повторного призначення лікарського засобу після тимчасового припинення лікування (див. також інформацію щодо коригування дози на основі рівнів кальцію в сироватці крові). Лікарський засіб Парсабів не слід вводити частіше, ніж 3 рази на тиждень.

Титрування дози. Дозу слід підбирати індивідуально в діапазоні від 2,5 мг до 15 мг. Для досягнення цільової концентрації паратиреоїдного гормону (ПТГ) дозу лікарського засобу Парсабів можна збільшувати до максимальної дози 15 мг 3 рази на тиждень з кроком 2,5 мг або 5 мг, але не частіше ніж кожні 4 тижні.

Коригування дози на основі рівнів ПТГ. Рівень ПТГ слід вимірювати через 4 тижні після початку терапії або коригування дози Парсабіву, а також приблизно кожні 1–3 місяці під час підтримуючої терапії. Коригування дози може знадобитися в будь-який час під час лікування, включно з підтримуючою фазою. Якщо рівень ПТГ нижче 100 пг/мл (10,6 пмоль/л), дозу слід зменшити або тимчасово припинити лікування. Якщо після зменшення дози рівень ПТГ не повернеться до значення >100 пг/мл, терапію слід припинити. У пацієнтів після тимчасового припинення лікування лікарський засіб Парсабів можна повторно призначити в меншій дозі при поверненні рівня ПТГ до значень >150 пг/мл (15,9 пмоль/л), а рівня альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові (кСа) до проведення діалізу до значень $\geq 8,3$ мг/дл (2,08 ммоль/л). Якщо остання доза у пацієнта становила 2,5 мг, терапію Парсабівом можна повторно розпочати на рівні дози 2,5 мг, якщо рівень ПТГ >300 пг/мл (31,8 пмоль/л), а останні показники альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові (кСа) до проведення діалізу становлять $\geq 8,3$ мг/дл (2,08 ммоль/л).

Лікарський засіб Парсабів можна використовувати як частину терапевтичного режиму, що включає препарати, які зв'язують фосфати, та/або стеролові форми вітаміну D.

Коригування дози на основі рівнів кальцію в сироватці. Вимірювання концентрації кальцію в сироватці крові слід проводити протягом 1 тижня після початку застосування лікарського засобу Парсабів або зміни дози. Після

Етелкальцетид для лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, 10.01.2023

визначення підтримуючої дози у пацієнта вимірювання рівня альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові слід проводити приблизно кожні 4 тижні.

Перехід з цинакальцету на ПАРСАБІВ. Терапію лікарським засобом ПАРСАБІВ не слід починати раніше, ніж через 7 днів після прийому останньої дози цинакальцету і при концентрації альбумін-коригованого кальцію на рівні або вище нижньої межі нормальних значень.

Рекомендації щодо дозування для пацієнтів похилого віку (≥ 65 років) такі ж, як і для дорослих пацієнтів.

Безпека та ефективність застосування етелкальцетиду дітям віком до 18 років не встановлені.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

ПАРСАБІВ™; реєстраційне посвідчення UA/17068/01/01, термін дії необмежений з 20.11.2018 по 20.11.2023.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Регулятори кальцієвого гомеостазу, антипаратиреодні засоби. Код АТХ H052BX04.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви.

Показання до медичного застосування за даними наданими у додатку до листа МОЗ України (від 02.11.2022 №24-04/25723/2-22) - лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затверджені МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

У листі МОЗ від 02.11.2022 №24-04/25723/2-22 зазначено, що підставами для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я (зокрема, до пакету медичних послуг, що підлягає оплаті в рамках програми

медичних гарантій входить лікування пацієнтів методом гемодіалізу в амбулаторних умовах).

Відповідно до умов забезпечення пакету медичних послуг пацієнтів на діалізі, в рамках програми медичних гарантій пацієнтам призначаються лікарські засоби, які включені до Національного переліку основних лікарських засобів (далі - Національний перелік).

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 №1832 «Про затвердження напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки», вторинний гіперпаратиреоз і хронічна ниркова недостатність не входять до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на поточні роки, однак, відповідно до цього наказу пріоритетними напрямами є розширення Національного переліку, зокрема новими лікарськими засобами для лікування станів і захворювань які включені до зазначеного Національного переліку та/або необхідними для реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення на відповідний рік.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Відповідно до даних з листа МОЗ вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) — це стан із підвищеною секрецією ПТГ і високим рівнем ПТГ у кровообігу, спричинений такими метаболічними змінами, як гіпокальціємія, гіперфосфатемія та низький рівень 1,25-дигідроксिवітаміну D.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) - симптомокомплекс, що виникає в результаті первинного чи вторинного хронічного захворювання нирок та обумовлений прогресуючим склерозуванням тканини нирки і загибеллю нефронів. Об'єднання різноманітних нозологічних форм під загальною назвою ХХН зумовлене високою ймовірністю прогресування хронічного патологічного процесу в нирках із подальшим розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН), коли виникає потреба застосування позаниркових методів очищення крові (перитонеальний діаліз, гемодіаліз або трансплантація нирки). Досить часто спостерігається латентний перебіг ХХН, який згодом маніфестує у ХНН².

Відповідно до інформації в додатках до листів МОЗ України ВГПТ є частим та важливим ускладненням ХХН V стадії та потребує регулярного моніторингу та лікування. Патогенетично ХХН супроводжується збільшенням концентрації паратиреоїдного гормону (ПТГ) в сироватці крові, що в свою чергу, провокує виникнення порушень з боку кісткової тканини та розвитку або загострення серцево-судинних захворювань, посилює анемію, спричиняє кісткові розлади, міопатію, нейропатію. У дослідженнях останніх років доведено, що вищі або

²<https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-meditsina/5-rozdil-zakhvoriuvannia-nyrok/hronichna-hvoroba-nirok/>

нижчі від цільових рівні ПТГ, кальцію та/або фосфору тісно корелюють зі зростанням смертності таких пацієнтів. Так за даними *J. Floege et al.*, 2010³, у пацієнтів з V стадією ХХН та рівнем ПТГ > 600 пг/мл ризик смертності зростає вдвічі порівняно з пацієнтами, у яких рівень ПТГ знаходиться в цільових межах. У пацієнтів із ХХН, які перебувають на діалізі слід підтримувати рівень ПТГ в межах 2-9 кратної норми (150-600 пг/мл або 16-36,6 ммоль/л).

У додаткових матеріалах до листів МОЗ зазначено, що згідно з даними Національного Реєстру хворих на ХХН та пацієнтів із гострим пошкодженням нирок за 2020 рік (остання редакція), кількість хворих, які лікуються гемодіалізом, складає 6017 пацієнтів. Підвищений рівень ПТГ зафіксовано більш ніж у 50% пацієнтів, які потребують лікування ВГПТ кальциміметиками.

При проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ (далі - уповноважений орган) проведений аналіз епідеміологічних даних щодо ВГПТ у пацієнтів із ХХН в Україні та країнах світу.

За результатами дослідження глобального тягаря ХХН (Global Burden of Diseases of Chronic Kidney Disease) опублікованими у 2020 році⁴, в усьому світі від ХХН у 2017 році померло приблизно 1,2 млн осіб. З 1990 до 2017 року глобальний рівень смертності від ХХН збільшився на 41,5%. У 2017 році поширеність ХХН (будь-якої стадії) становила 697,5 млн випадків. У 2017 році ХХН призвела до 35,8 млн втрачених років життя, скоригованих за непрацездатністю (disability-adjusted life year, DALY), при цьому діабетична нефропатія становила майже третину DALY.

За даними систематичного огляду даних щодо тягаря ХХН та ВГПТ (*E. Hedgeman et al.*, 2015⁵) поширеність ВГПТ (при цьому поріг ПТГ для встановлення діагнозу був > 300 пг/мл) серед осіб з ХХН, які перебувають на діалізі, коливаються від 30% до 49% в Австралії, 54% в Північній Америці (США, Канада), 28% в Індії та 11,5% в Японії.

Відповідно до даних Центру медичної статистики МОЗ України, а саме форми 20 статистичних даних системи МОЗ за 2021 рік, кількість хворих на гемодіалізі становить 7887 пацієнтів⁶.

³Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Druke T, de Francisco A, Kronenberg F, Marcelli D, Passlick-Deetjen J, Scherthaner G, Fouqueray B, Wheeler DC; ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1948-55. doi: 10.1093/ndt/gfq219. Epub 2010 Apr 25. PMID: 20466670; PMCID: PMC3107766. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3107766/>

⁴GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061315; PMCID: PMC7049905.

⁵Elizabeth Hedgeman, Loren Lipworth, Kimberly Lowe, Rajiv Saran, Thy Do, Jon Fryzek, "International Burden of Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism: A Systematic Review of the Literature and Available Data", *International Journal of Nephrology*, vol. 2015, Article ID 184321, 15 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/184321>

⁶<http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

Як свідчать літературні дані в Україні ВГПТ є одним із найпоширеніших коморбідних станів у пацієнтів із ХНН та виникає у хворих з ХНН VД стадії з частотою приблизно 80%^{7,8}.

При проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ (далі - уповноважений орган) за результатами проведеного аналізу епідеміологічних даних щодо ВГПТ у пацієнтів із ХНН в Україні підтверджується гетерогенність даних із різних джерел України щодо кількості хворих на ХНН та ВГПТ, які отримують лікування методом гемодіалізу. Враховуючи альтернативно знайдену інформацію з Центру медичної статистики, розрахована кількість пацієнтів з ВГПТ, які отримують гемодіаліз, потенційно може бути вищою.

За МКХ-11 ВГПТ має код 5A51.1, а ВГПТ ниркового походження - GB90.4⁹.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

З метою аналізу даних клінічної ефективності та безпеки етелкальцетиду для лікування ВГПТ у пацієнтів із ХНН, які перебувають на гемодіалізі проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, Trip Database.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁰ наявний **“Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну”¹¹**, затверджений наказом МОЗ України від 11 лютого 2016 року № 89.

У документі наведені рекомендації корекції порушень мінерального обміну у пацієнтів з ХНН V стадії. Відсутні рекомендації щодо ведення пацієнтів із ВГПТ внаслідок ХНН, які перебувають на гемодіалізі, вказано лише, що порушення фосфорно-кальцієвого обміну призводить до ВГПТ у таких пацієнтів.

Пацієнти з гіперкальціємією отримують лікування препаратами вітаміну D та препаратами кальцію.

Пацієнти з гіперфосфатемією повинні дотримуватися відповідної дієти.

⁷Рустамян С. Т. Особливості перебігу коморбідної патології у хворих, що перебувають на програмному гемодіалізі з урахуванням наявності цукрового діабету 2-го типу. Вісник проблем біології і медицини – 2021 – Вип. 1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-120-124 УДК 616.379-008.64-06-08.

⁸Сторожук О. Б., Луговський Е. В., Сторожук Л. О., Сторожук Б. Г., Селезньова І. Б. Вплив вторинного гіперпаратиреозу на деякі показники гемостазу у хворих хронічною хворобою нирок VД стадії. Вісник проблем біології і медицини – 2018 – Вип.1, том 2 (143). с.201-203.

⁹<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1442752937>

¹⁰https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹¹https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_89_ykpm23.pdf

Пацієнти з гіперфосфатемією отримують лікування кальціймісткими засобами для лікування гіперфосфатемії та засобами для лікування гіперфосфатемії, які не містять ні кальцію, ні алюмінію.

У пацієнтів з гіперфосфатемією слід розглянути можливість збільшення тривалості діалітичних сесій.

Аденома паращитовидної залози потребує субтотальної паратиреоїдектомії.

Для корекції гіпокальціємії слід застосовувати препарати вітаміну D та/або препарати кальцію. Препарати вітаміну D (альфакальцидол) 0,25 мг/добу 3 рази на тиждень після сеансу гемодіалізу. При наявності судом, симптомів Хвостека, Труссо додають препарати кальцію (кальцію ацетат 0,5 г 3 р/д за 1 годину до або через 3 години після їжі); за неефективності вводять кальцію глюконат або кальцію хлорид внутрішньовенно.

У випадку **гіперфосфатемії**, тобто перевищення цільових рівнів фосфору, необхідно вжити заходів щодо нормалізації рівня фосфору. Призначається дієта з обмеженням добового вмісту фосфору у продуктах харчування денного раціону до 800 – 1000 мг. Однак у пацієнтів, які лікуються діалізом цього, як правило, замало. Тому для корекції гіперфосфатемії призначають засоби для лікування гіперфосфатемії. При застосуванні кальціймістких препаратів необхідно пам'ятати, що добова доза елементарного кальцію, що надходить з ними не повинна перевищувати 1500 мг (табл.), а загальне надходження кальцію (разом з їжею) не повинно перевищувати 2000 мг.

Кальціймісткі засоби для лікування гіперфосфатемії не повинні використовуватись у пацієнтів з рівнем кальцію у сироватці крові понад 2,65 ммоль/л та у пацієнтів з рівнем ПТГ нижче 150 пг/мл. При виникненні гіперфосфат- та/або гіперкальціємії на фоні використання препаратів вітаміну D останні необхідно відмінити. У разі наявності гіперкальціємії слід застосовувати севеламер. Доза визначається рівнем фосфору: при рівні фосфору 1,45 – 2,4 ммоль/л - 1 пігулка тричі на день під час їжі, 2,4 – 2,9 ммоль/л, 2 пігулки 3 рази на день, при рівні фосфору понад 2,9 ммоль/л – 3 пігулки тричі на день. Якщо через 2 тижні рівень фосфору більший за 1,78 ммоль/л, доза севеламеру збільшується на 1 пігулку/після їжі з наступним контролем через 2 тижні. Якщо рівень фосфору нормальний – пацієнт надалі приймає таку дозу, якщо фосфор нижчий, ніж 1,13 ммоль/л – доза севеламеру зменшується на 1 пігулку/після їжі.

Призначення препаратів вітаміну D у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом. Пацієнтам які лікуються гемодіалізом активні препарати вітаміну D (альфакальцидол) призначаються при підвищенні рівня ПТГ сироватки крові понад 600 пг/мл або зростанні ПТГ у динаміці. Доза препарату вітаміну D залежить від рівня ПТГ: при рівні 300-600 пг/мл орієнтовна початкова пероральна доза становить 0,5-1,5 мкг/д; 600-1000 пг/мл – 1,0-4,0 мкг/мл (1,0-3,0 мкг/д д/в); >1000 пг/мл – 3,0-7,0 мкг/д (3,0-5,0 мкг/д д/в). Коли розпочинається терапія вітаміном D (альфакальцидол) або збільшується його доза, рівні кальцію та

фосфору сироватки крові необхідно перевіряти кожні 2 тижні протягом першого місяця та надалі 1 раз на місяць. Протипоказаннями до призначення препаратів вітаміну D є: гіпокальціємія, гіперфосфатемія та рівень ПТГ <150 пг/мл.

Етелкальцетид не включений до чинної (14) версії **Державного формуляра лікарських засобів**¹², що затверджений наказом МОЗ від 13.06.2022 №1011.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Настанова на засадах доказової медицини, створена DUODECIM Medical Publications, Ltd. Настанова 00226. Лікування хронічної хвороби нирок, 2017¹³.

Зменшення екскреції фосфатів з сечею викликає ВГПТ, який може спостерігатись вже при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв.

Сироватковий рівень ПТГ збільшується рано, а концентрації кальцію та фосфату - пізніше.

Основне значення має обмеження споживання фосфатів із продуктами харчування (молочні продукти та продукти з цільного борошна); може знадобитись консультація клінічного дієтолога.

Використання речовин, що зв'язують фосфати (*рівень доказовості C*): починають з таблеток карбонату кальцію або ацетату кальцію та, за необхідності, додають безкальцієві препарати для лікування гіперфосфатемії (севеламер та лантану карбонат).

Вітамін D2 або D3 слід призначати всім пацієнтам за винятком випадків, коли їх аліментарне надходження є достатнім. За необхідності виміряйте рівень 25-ОН вітаміну D.

На більш пізніх стадіях часто потрібне призначення активного вітаміну D (альфакальцидол або парикальцитол).

Мета полягає в підтриманні нормальних концентрацій кальцію і фосфату, а ПТГ - на рівні, що не перевищує верхню межу норми. У пацієнтів на діалізі цільові рівні фосфатів та ПТГ є вищими.

При тяжкому ВГПТ можливе застосування інтенсивної кальцемієтичної терапії або часткової паратиреоїдектомії у спеціалізованому закладі.

2. Оновлення клінічної практичної настанови з діагностики, оцінки, профілактики та лікування хронічної хвороби нирок – мінеральних та кісткових розладів незалежної організації KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2017 року (KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD))¹⁴.

¹²https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn_1011_13.06.2022.dod.pdf

¹³<https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3114>

¹⁴<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf>

У 2003 році було засновано незалежну організацію «Захворювання нирок: покращення глобальних результатів» (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO*) із метою покращити лікування та результати у пацієнтів із захворюваннями нирок у всьому світі шляхом сприяння координації, співпраці та інтеграції ініціатив щодо розробки та впровадження клінічних практичних настанов. Оновлення клінічної практичної настанови з діагностики, оцінки, профілактики та лікування хронічної хвороби нирок – мінеральних і кісткових розладів KDIGO 2017 р. являє собою вибіркове оновлення попередньої настанови, опублікованої в 2009 р.

Настанова KDIGO 2017 базується на систематичному пошуку літератури, який востаннє був проведений у вересні 2015 р. та доповнений доказовими даними станом на лютий 2017 р.

ХХН (*chronic kidney disease, CKD*) визначається як порушення у структурі або функції нирок, які присутні більше 3 місяців і мають наслідки для здоров'я. ХХН класифікується на основі причини (*cause*), ШКФ (G1–G5, *glomerular filtration rate*) і альбумінурії (*albuminuria, A1–A3*).

Категорії ШКФ (мл/хв/1,73 м²), опис і діапазон:

G1- нормальна або висока ≥ 90 ;

G2 - помірно знижена 60-89;

G3a- від легкого до помірного зниження 45-59;

G3b - від помірного до сильного зниження 30-44;

G4 - значне зниження 15-29;

G5 - ниркова недостатність <15 .

Діагностика ХХН – мінеральних та кісткових розладів

Рекомендовано контролювати сироваткові рівні кальцію, фосфату, ПТГ і активності лужної фосфатази, починаючи з ХХН G3a (рівень доказів 1C).

У пацієнтів із ХХН G3a–G5D пропонується вимірювання рівня 25(OH)D (кальцидіолу), повторне тестування має визначатися базовими значеннями та терапевтичними втручаннями (рівень доказів 2C). Дефіцит вітаміну D може бути виправлений за допомогою терапевтичних стратегій лікування недостатності, які рекомендовані для загальної популяції (рівень доказів 2C).

У пацієнтів із ХХН G3a–G5D рекомендовано, щоб терапевтичні рішення базувалися на моніторингових значеннях, а не на одноразовому лабораторному визначенні (рівень доказів 1C).

У пацієнтів із ХХН G3a–G5D пропонується проведення оцінки індивідуальних значень сироваткового кальцію та фосфату разом, а не як математичної конструкції кальцій-фосфатного продукту ($\text{Ca} \cdot \text{P}$) (рівень доказів 2D).

Лікування ХХН – мінеральних та кісткових розладів, спрямоване на зниження високого рівня фосфатів у сироватці крові та підтримання рівня кальцію в сироватці крові

У пацієнтів із ХХН G3a–G5D лікування має ґрунтуватися на моніторингових оцінках рівнів фосфатів, кальцію та ПТГ, які розглядаються разом (рівень доказів - без градації).

У пацієнтів із ХХН G3a–G5D пропонується зниження підвищених рівнів фосфатів до нормального діапазону значень (рівень доказів 2C).

У дорослих пацієнтів із ХХН G3a–G5D пропонується уникнення гіперкальціємії (рівень доказів 2C).

Для пацієнтів із ХХН G5D пропонується використання концентрації кальцію в діалізаті між 1,25 і 1,50 ммоль/л (2,5 і 3,0 мекв/л) (рівень доказів 2C).

У пацієнтів із ХХН G3a–G5D рішення щодо фосфат знижувальної терапії повинні ґрунтуватися на прогресуючому або стійкому підвищенні рівня фосфату в сироватці крові (рівень доказів без градації).

У дорослих пацієнтів із ХХН G3a–G5D, які отримують фосфат знижувальну терапію, пропонується обмеження дозу фосфат зв'язуючих речовин на основі кальцію (рівень доказів 2B).

Пацієнтам із ХХН G3a–G5D рекомендовано уникати тривалого використання алюмінійвмісних фосфат зв'язуючих засобів, а пацієнтам із ХХН G5D — уникати забруднення діалізату алюмінієм, щоб запобігти інтоксикації алюмінієм (рівень доказів 1C).

Пацієнтам із ХХН G3a–G5D пропонується обмеження споживання фосфатів з їжею при лікуванні гіперфосфатемії окремо або в поєднанні з іншими методами лікування (рівень доказів 2D). Доцільно враховувати джерело фосфату (наприклад, тваринний, рослинний, добавки) при складанні дієтичних рекомендацій (без оцінки рівня доказів).

Пацієнтам із ХХН G5D пропонується збільшення виведення діалітичного фосфату при лікуванні стійкої гіперфосфатемії (рівень доказів 2C).

Лікування аномальних рівнів ПТГ при ХХН – мінеральних та кісткових розладах

У пацієнтів із ХХН G3a–G5, які не перебувають на діалізі, оптимальний рівень ПТГ невідомий. Проте запропоновано, щоб пацієнти з рівнем інтактного ПТГ, який прогресивно зростає або постійно перевищує верхню межу норми, оцінювалися на наявність модифікуючих факторів, включаючи гіперфосфатемію, гіпокальціємію, високе споживання фосфатів і дефіцит вітаміну D (рівень доказів 2C).

Дорослим пацієнтам із ХХН G3a–G5, які не перебувають на діалізі, пропонується не застосовувати аналоги кальцитріолу та вітаміну D (рівень доказів 2C). Доцільно зарезервувати використання аналогів кальцитріолу та вітаміну D

для пацієнтів із ХХН G4–G5 із тяжким і прогресуючим гіперпаратиреозом (без градації рівень доказів).

У пацієнтів із ХХН G5D пропонується підтримувати рівні ПТГ у діапазоні приблизно в 2–9 разів вище верхньої межі норми (рівень доказів 2C).

Ми припускаємо, що помітні зміни рівнів ПТГ в будь-яку сторону в межах цього діапазону спонукають до початку або зміни терапії, щоб уникнути прогресування до рівнів поза цим діапазоном (рівень доказів 2C).

Пацієнтам із ХХН G5D, які потребують терапії, що знижує ПТГ, мають бути запропоновані кальциміметики, кальцитріол або аналоги вітаміну D, або комбінація кальциміметиків із кальцитріолом чи аналогами вітаміну D (рівень доказів 2B).

Пацієнтам із ХХН G3a–G5D із тяжким гіперпаратиреозом, які не реагують на фармакологічну терапію, має бути запропоновано паратиреоїдектомію (рівень доказів 2B).

Етелкальцетид не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ** (22 видання 2021 року (для дорослих) та 8 видання 2021 року (для дітей))¹⁵.

Для подальшого проведення оцінки медичної технології за скороченою процедурою ЛЗ етелкальцетид на запит уповноваженого органу з приводу надання експертної думки клінічних фахівців (нефрологів) щодо лікування ВГПТ під час ведення пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі в умовах України, була отримана наступна інформація в додатках до листів МОЗ України від 25.11.2022 №24-04/27944/2-22 та від 21.12.2022 № 24-04/30192/2-22 від МОЗ.

Клініцисти КНП “Київський міський центр нефрології та діалізу” та ДУ “Інститут нефрології Національної Академії Медичних Наук України” при веденні таких пацієнтів та призначенні їм медикаментозної терапії дотримуються рекомендацій, наведених в клінічних настановах KDIGO та у затверджених клінічних настановах. У пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, слід підтримувати рівень ПТГ в межах 2-9 кратної норми (100/150-500/600 пг/мл).

У пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, слід контролювати рівень ПТГ кожні 3 місяці (регулярний контроль), або кожен місяць (за клінічної необхідності). При ВГПТ у пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, медикаментозна терапія включає у себе застосування кальциміметиків. Пацієнтам, котрі не піддаються медикаментозному лікуванню, показана субтотальна паратиреоїдектомія.

За повідомленням фахівців КНП “Київський міський центр нефрології та діалізу в Україні зареєстровані 2 лікарські засоби групи кальциміметиків (цинакальцет у вигляді таблеток та етелкальцетид для внутрішньовенного

¹⁵<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

введення). Повідомляється, що таблетована форма є менш ефективною для пацієнтів на гемодіалізі, крім того, їх досвід свідчить про більш високі побічні реакції при прийомі цинакальцету. Внутрішньовенний шлях введення (етелкальцетид) є більш комплаєнтним та дає можливість більш контролювати лікувальний процес. Окрім того, Парсабів (МНН - етелкальцетид) протягом трьох років використання в їх клінічній практиці продемонстрував ефективне зниження та утримання у цільовому діапазоні рівня ПТГ у пацієнтів на гемодіалізі.

За повідомленням фахівців-нефрологів КНП “Київський міський центр нефрології та діалізу” пацієнти з ХХН на діалізі отримують державне забезпечення необхідними лікарськими засобами. Програма Киян на регулярній основі здійснює забезпечення пацієнтів на діалізі із порушенням фосфорно-кальцієвого обміну (ВГПТ як одне із основних ускладнень ХХН).

Уповноваженим органом додатково повідомляється, що середня кількість гемодіалізів на 1 пацієнта в м. Київ в 2021 р. була однією з найнижчих серед регіонів України - 97 процедур гемодіалізу (середня кількість по Україні - 125) (дані Центру медичної статистики МОЗ України).

В додатку до листа МОЗ від 02.11.2022 №24-04/25723/2-22 зазначено, що станом на 21.09.2022 р. в Україні немає препарату (компаратора) у формі розчину для ін'єкцій для лікування вторинного гіперпаратиреозу (ГПТ) у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН), які перебувають на гемодіалізі. Парсабів є оригінальним препаратом, єдиним зареєстрованим в Україні внутрішньовенним кальциміметиком для лікування ВГПТ у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на діалізі.

Для подальшого вивчення порівняльної клінічної ефективності та безпеки етелкальцетиду була проведена верифікація релевантності заявленого компаратора (відсутність лікування або плацебо), зазначеного в додатку до листа МОЗ від 02.11.2022 №24-04/25723/2-22.

Уповноваженим органом проаналізовано закупівлі зареєстрованих в Україні кальциміметиків (*етелкальцетид та цинакальцет*) за 2020-2022 роки за інформацією з електронної системи публічних закупівель Prozorro (таблиця 1). Відповідно до знайдених даних, цинакальцет закуповувався за бюджетні кошти у 2020-2022 рр. Натомість етелкальцетид закуповувався тільки у 2020-2021р., причому у 2020 р. була проведена тільки 1 публічна закупівля. Проте, зауважимо, що ЛЗ цинакальцет має додаткові показання окрім заявленого, тому обсяги закупівель не відображають покриття потреби лише для пацієнтів з ВГПТ, які отримують гемодіаліз. Також, відповідно до представлених результатів закупівель, потреба в забезпеченні кальциміметиками реалізовується не в повному обсязі, враховуючи дані щодо кількості пацієнтів, а саме 3008, що потребують лікування кальциміметиками, надані ДУ “Інститут нефрології Національної Академії Медичних Наук України” (згідно додатку до листа МОЗ від 21.12.2022 №24-04/30192/2-22).

Таблиця 1. Інформація з електронної системи публічних закупівель Prozorro щодо закупівель лікарських засобів етелкальцетид та цинакальцет за бюджетні кошти у 2020-2022 роках

Період	Закупівлі за бюджетні кошти, уп.		
	2020	2021	2022
Етелкальцетид (Парсабів розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл; по 0,5 мл (2,5 мг) у флаконі, по 6 флаконів у картонній коробці)	507	8 011	0
Цинакальцет (ЦИНАКАЛЬЦЕТ-ВІСТА таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, по 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній пачці)	9 029	827	1 393

Таким чином, уповноважений орган розглядає плацебо релевантним компаратором відповідно до п. 4.1.4. рекомендацій Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова) щодо вибору лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора) для проведення оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки застосування ЛЗ етелкальцетид за визначеним показанням для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою враховуючи:

- відсутність затверджених стандартів медичної допомоги, клінічних протоколів лікування ВГПТ при ХНН в Україні;
- відсутність лікарських засобів (етелкальцетиду та цинакальцету) в переліках гарантованих лікарських засобів, що фінансуються за кошти державного бюджету;
- листи клінічних експертів, в яких зазначається, що цинакальцет не є широко вживаною практикою ведення таких пацієнтів;
- аналіз закупівлі кальциміметиків (реалізацію лікарських засобів етелкальцетид та цинакальцет за 2020-2022 роки за інформацією з електронної системи публічних закупівель Prozorro).

Уповноваженим органом здійснено пошук вторинних джерел доказових даних щодо клінічної ефективності та безпеки застосування етелкальцетиду для лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі порівняно з плацебо у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку етелкальцетиду порівняно з плацебо у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, та вторинним гіперпаратиреозом.

Досліджувана популяція – пацієнти з наявним вторинним гіперпаратиреозом із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі.

Досліджувана медична технологія – етелкальцетид.

Компаратор – плацебо.

Основні досліджувані результати – зниження рівня ПТГ, смертність, якість життя, побічні реакції (ПР).

Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням ефективності та безпеки етелкальцетиду для лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі.

Критерії виключення: рандомізовані контрольовані дослідження, контрольовані дослідження, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою.

Ключові слова пошуку: etelcalcetide, Parsabiv, calcimimetics, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, dialysis therapy, placebo. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Review, Systematic Review.

За результатами пошуку було знайдено 45 цитат в базі даних PubMed, в базі даних The Cochrane Library database - 0 цитат, в базі даних Trip Database - 29 цитат. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів, перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було не було знайдено релевантних публікацій.

Таким чином, у відкритому доступі не було виявлено систематичних оглядів та/або мета-аналізів, які б досліджували клінічну ефективність та безпеку ЛЗ етелкальцетид порівняно із плацебо для лікування вторинного гіперпаратиреозу у хворих на хронічну ниркову недостатність, які перебувають на гемодіалізі.

На наступному етапі уповноваженим органом було здійснено пошук первинних джерел доказових даних за визначеним клінічним питанням. Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

Критерії включення: рандомізовані контрольовані дослідження з вивченням ефективності та безпеки етелкальцетиду для лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі.

Критерії виключення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень, контрольовані дослідження, когортні дослідження.

Ключові слова пошуку: etelcalcetide, Parsabiv, calcimimetics, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, dialysis therapy, placebo. Застосовувався фільтр: Randomized Controlled Trial.

За результатами проведеного пошуку у базі даних Pubmed було виявлено 47 цитат, у базі даних The Cochrane Library database - 61 цитату, у базі даних Trip Database - 24 цитати. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів, перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано 1 публікацію, яка відповідала PICO, та в якій було описано РКД з вивчення ефективності та безпеки етелкальцетиду порівняно із плацебо для лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною хворобою нирок на гемодіалізі, а саме публікація Block et al., 2017 “Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism (Вплив етелкальцетиду проти плацебо на сироватковий паратиреоїдний гормон у пацієнтів із вторинним гіперпаратиреозом, які отримують гемодіаліз)”¹⁶.

Метою двох досліджень (дослідження А - NCT01785849¹⁷ та дослідження В - NCT01788046¹⁸), що описані у публікації **Block et al., 2017**¹⁹, була оцінка впливу застосування внутрішньовенного введення кальциміметика етелкальцетид на рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ) у сироватці крові пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

В публікації описані два паралельних плацебо-контрольованих клінічних дослідження фази III за участю 1023 пацієнтів, які перебували на гемодіалізі та мали вторинний гіперпаратиреоз середнього та тяжкого ступеню.

Дослідження А проведено за участю 508 пацієнтів у 111 центрах та дослідження В проведено за участю 515 пацієнтів у 97 центрах у період з березня 2013 року по червень 2014 року.

Р (популяція) - пацієнти, які отримують лікування гемодіалізом тричі на тиждень з помірним або тяжким вторинним гіперпаратиреозом (ПТГ > 400 пг/мл) з скоригованим за альбуміном рівнем кальцію в сироватці крові 8,3 мг/дл або вище і приймають стабільні дози добавок кальцію або фосфат-зв'язуючі лікарські засоби та кальцитріол або аналоги активного вітаміну D.

І (втручання) - етелкальцетид, початкова доза становила 5 мг і могла бути збільшена до максимальної дози 15 мг з кроком 2,5 мг або 5 мг на 5, 9, 13 та 17 тижнях залежно від результатів вимірювання ПТГ та кальцію, отриманих

¹⁶<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2596293>

¹⁷<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01785849?cond=NCT01785849&draw=2&rank=1>

¹⁸<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01788046>

¹⁹<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2596293>

протягом попереднього тижня, для досягнення переддіалізного рівня ПТГ 300 пг/мл або нижче (n=254 дослідження А та n=255 дослідження В).

С (компаратор) - плацебо (n=254 дослідження А та n=260 дослідження В).

О (кінцеві точки):

первинна кінцева точка ефективності - кількість пацієнтів зі зниженням середнього рівня ПТГ на понад 30% порівняно з вихідним рівнем на етапі оцінки ефективності (тижні 20–27);

вторинна кінцева точка ефективності - кількість пацієнтів із середнім рівнем ПТГ 300 пг/мл або нижче та відсоткове зниження рівня ПТГ, кальцію, кальцію × фосфату та фосфату.

Обидва клінічні дослідження були 26-тижневими (фаза ІІІ), багатоцентрові, рандомізовані, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані дослідження. Усі пацієнти, незалежно від призначення лікування, отримували стандартну терапію фосфат-зв'язуючими речовинами та кальцитріолом або активними аналогами вітаміну D. Випробування були ідентичними відповідно до вимог до схвалення регулюючими органами, за винятком того, що лабораторні дані та електрокардіограми були отримані у дослідженні А до та після діалізу, тоді як у дослідженні В були виконані лише переддіалізні вимірювання.

У дослідженні А середня концентрація ПТГ під час періоду оцінки ефективності (20-27 тижні) знизилась з 849 до 384 пг/мл в групі етелкальцетиду та збільшилась з 820 до 897 пг/мл в групі плацебо; відповідні значення в дослідженні В становили 845 і 363 пг/мл в групі етелкальцетиду проти 852 і 960 пг/мл в групі плацебо.

У пацієнтів в групі етелкальцетиду була значно більша ймовірність досягнення первинної кінцевої точки ефективності, ніж у пацієнтів в групі плацебо:

- в дослідженні А у 74,0% пацієнтів (188/254) в групі етелкальцетиду спостерігалось зниження середнього рівня ПТГ на понад 30% порівняно з вихідним рівнем на етапі оцінки ефективності (тижні 20–27) проти 8,3% пацієнтів в групі плацебо (21/254) [$p < 0,001$] (різниця 65,7% [95% CI, 59,4%-72,1%]);
- в дослідженні В у 75,3% пацієнтів (192/255) в групі етелкальцетиду спостерігалось зниження середнього рівня ПТГ на понад 30% порівняно з вихідним рівнем на етапі оцінки ефективності (тижні 20–27) проти 9,6% в групі плацебо (25/260) [$p < 0,001$] (різниця 65,7% [95% CI, 59,3%-72,1%]).

У 60 пацієнтів у дослідженні А (11,8%) та 51 пацієнта у дослідженні В (9,9%) не було отримано даних щодо рівня ПТГ під час фази оцінки ефективності, ці пацієнти вважалися такими, що не відповіли на лікування.

Також була досягнута вторинна кінцева точка ефективності на основі рівня ПТГ:

- в дослідженні А 49,6% пацієнтів (126/254) в групі етелкальцетиду досягли середнього рівня ПТГ ≤ 300 пг/мл проти 5,1% пацієнтів (13/254) в групі плацебо [$p < 0,001$] (різниця 44,5% [95% СІ, 37,8%-51,2%]);
- в дослідженні В 53,3% пацієнтів (136/255) в групі етелкальцетиду досягли середнього рівня ПТГ ≤ 300 пг/мл проти 4,6% пацієнтів (12/260) в групі плацебо [$p < 0,001$] (різниця 48,7% [95% СІ, 42,1%-55,4%]).

Більше половини пацієнтів, які отримували етелкальцетид, досягли більш ніж 30% зниження ПТГ менш ніж за 6 тижнів. Різниця в кількості пацієнтів, які досягли більш ніж 30% зниження ПТГ, була подібною в усіх підгрупах пацієнтів (підгрупи поділялись за кольором шкіри, рівнем ПТГ, попереднім застосуванням цинакальцету, кількості років діалізу, застосуванням вітаміну D, застосуванням кальцію, фосфат-зв'язуючих лікарських засобів). Середня сеансова доза етелкальцетиду під час фази оцінки ефективності становила 7,1 мг (міжквартильний діапазон 3,6-10,0 мг) у дослідженні А та 5,0 мг (міжквартильний діапазон 2,5-10,0 мг) у дослідженні В.

Найчастішим побічним ефектом було зниження рівня кальцію в сироватці крові (дослідження А - у 61,0% пацієнтів групи етелкальцетиду та у 8,3% пацієнтів групи плацебо; дослідження В - у 66,7% пацієнтів групи етелкальцетиду та у 12,0% пацієнтів групи плацебо). Смерть, пов'язана з лікуванням, сталася у 7 із 251 пацієнта (2,8%) у дослідженні А та у 4 із 252 пацієнтів (1,6%) у дослідженні В, які отримали принаймні 1 дозу етелкальцетиду проти 7 із 254 (2,8%) та 8 із 259 (3,1%), які отримували плацебо відповідно. Серед пацієнтів, які отримували етелкальцетид, інфаркт міокарда стався у 8 (3 [1,2%] у дослідженні А та 5 [2,0%] у дослідженні В), інсульт у 2 (1 [0,4%] у кожному дослідженні) і госпіталізація з приводу серцевої недостатності у 11 (7 [2,8%] у дослідженні А та 4 [1,6 %] у дослідженні В). Серед пацієнтів у групі плацебо інфаркт міокарда виник у 5 (2 [0,8%] у дослідженні А та 3 [1,2%] у дослідженні В), інсульт у 3 (1 [0,4%] у дослідженні А та 2 [0,8%]) у дослідженні В та госпіталізація через серцеву недостатність у 6 (2 [0,8%] у дослідженні А та 4 [1,5%] у дослідженні В). Підтверджені судоми виникли у 4 пацієнтів (2 [0,8%] у кожній групі лікування) у дослідженні А та 6 (3 [1,2%] у кожній групі) у дослідженні В (таблиця 2).

Таблиця 2. Побічні ефекти, які зустрічались при прийомі етелкальцетиду

	Дослідження А		Дослідження В	
Побічні ефекти	Етелкальцетид (n=251)	Плацебо (n=254)	Етелкальцетид (n=252)	Плацебо (n=259)
Зниження рівня кальцію в сироватці крові	61,0%	8,3%	66,7%	12,0%

Смерть, пов'язана з лікуванням	2,8%	2,8%	1,6%	3,1%
Інфаркт міокарда	1,2%	0,8%	2,0%	1,2%
Інсульт	0,4%	0,4%	0,4%	0,8%
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	2,8%	0,8%	1,6 %	1,5%
Судоми	0,8%	0,8%	1,2%	1,2%

Отже, у 1023 дорослих пацієнтів із ВГПТ від помірного до тяжкого ступеня, які перебували на гемодіалізі, отримували лікування етелкальцетидом в двох 26-тижневих багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідженнях середня концентрація ПТГ під час періоду оцінки ефективності (20-27 тижні) знизилась з 849 до 384 пг/мл в групі етелкальцетиду та збільшилась з 820 до 897 пг/мл в групі плацебо (дослідження А); відповідні значення в дослідженні В становили 845 і 363 пг/мл в групі етелкальцетиду проти 852 і 960 пг/мл в групі плацебо. За результатами первинних кінцевих точок з більшою ймовірністю знижувалась середня концентрація ПТГ більш ніж на 30% у 74% пацієнтів в групі етелкальцетиду проти 8,3% пацієнтів в групі плацебо (дослідження А) та у 75,3% пацієнтів в групі етелкальцетиду проти 9,6% в групі плацебо (дослідження В). Ефективність етелкальцетиду в порівнянні з плацебо підтверджується результатами вторинних кінцевих точок, відповідно до яких кількість пацієнтів, які досягли середнього рівня ПТГ ≤ 300 пг/мл, в дослідженні А становить 49,6% пацієнтів в групі етелкальцетиду проти 5,1% пацієнтів в групі плацебо ($p < 0,001$); в дослідженні В - 53,3% пацієнтів в групі етелкальцетиду проти 4,6% пацієнтів в групі плацебо ($p < 0,001$). Результати первинних та вторинних кінцевих точок були статистично значущими та узгоджувались в обох дослідженнях. В дослідженнях не повідомляється про віддалені результати впливу сурогатних точок на смертність, серцево-судинну систему та переломи. Найбільш поширеними побічними ефектами були зниження концентрації кальцію в крові, м'язові спазми, діарея, нудота і блювання.

Уповноваженим органом за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials Notes for completion of checklist)²⁰ була проведена оцінка методологічної якості публікацій Block et al., 2017, в якій представлені результати 2 рандомізованих клінічних досліджень порівняння впливу етелкальцетиду з плацебо на концентрацію паратгормону в сироватці крові у пацієнтів, які отримують гемодіаліз.

²⁰<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

2 клінічні багатоцентрові рандомізовані дослідження III фази, що описані у публікації Block et al., 2017 (NCT01785849 та NCT01788046), вивчали чітко визначене клінічне питання, клінічні результати чітко визначені. Розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізованим. Використано адекватний метод приховування. Пацієнти і дослідники залишались "засліпленими" до розподілу на лікування та протягом усього дослідження. Групи лікування і контролю були схожими на початку дослідження. Єдиною різницею між групами було досліджуване лікування. Усі відповідні результати вимірювались у стандартний, валідний та надійний спосіб. Усі учасники аналізувалися в тих групах, до яких вони були рандомізовані (ITT-аналіз). Результати представлені із зазначенням *p*-value та з розрахованими довірчими інтервалами. Інформація щодо конфлікту інтересів авторів дослідження представлена. З урахуванням клінічних міркувань, оцінки використаних методів, публікація Block et al., 2017 відповідає більшості критеріям оцінки SIGN 50, дане клінічне дослідження високої методологічної якості, є певні докази зв'язку між втручанням та результатом, отримані результати можна застосовувати безпосередньо до цільової групи пацієнтів. В цьому дослідженні було показано, що застосування етелкальцетиду серед пацієнтів, які отримують гемодіаліз із вторинним гіперпаратиреозом середнього та тяжкого ступеня, порівняно з плацебо призвело до більшого зниження сироваткового ПТГ протягом 26 тижнів.

Для детального вивчення питання безпеки ЛЗ етелкальцетид уповноваженим органом було проаналізовано додаткове джерело Block et al., 2019 "An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (Комплексний аналіз безпеки та переносимості етелкальцетиду у хворих на гемодіалізі з вторинним гіперпаратиреозом)".

Метою публікації *Block et al., 2019*²¹ було представлення результатів інтегрованого аналізу профілю безпеки етелкальцетиду, використовуючи об'єднані дані п'яти основних клінічних досліджень.

Аналіз включав дані пацієнтів, які проходили гемодіаліз із помірною та тяжкою ХХН, залучених до двох рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (NCT01785849²², NCT01788046²³); рандомізоване дослідження з активним контролем (цинакальцет) (NCT01896232²⁴); і два відкриті розширені дослідження (NCT01785875²⁵, NCT02102204²⁶). Загалом 1023 пацієнти з плацебо-контрольованих досліджень (етелкальцетид, *n* = 509; плацебо, *n* = 514), 683 пацієнти з дослідження з активним контролем (етелкальцетид, *n* = 340;

²¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420005/>

²²<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01785849?cond=NCT01785849&draw=2&rank=1>

²³<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01788046>

²⁴<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896232>

²⁵<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01785875>

²⁶<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102204>

цинакальцет, $n = 343$) і 1299 пацієнтів з відкритих розширених досліджень були включені в цей аналіз.

Початкова доза етелкальцетиду становила 5 мг внутрішньовенно три рази на тиждень наприкінці сеансу гемодіалізу. Залежно від рівня ПТГ і кальцію в сироватці дозу можна було підвищувати на 2,5 або 5 мг з 4-тижневими інтервалами до максимальної дози 15 мг три рази на тиждень. Титування етелкальцетиду в плацебо-контрольованих дослідженнях і дослідженні з активним контролем базувалося на досягненні цільової концентрації ПТГ від 100 до 300 пг/мл.

Враховуючи досліджуване клінічне питання при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою, а саме вивчення порівняльної клінічної ефективності та безпеки етелкальцетиду та плацебо, далі у висновку уповноваженим органом представлені результати інтегрованого аналізу безпеки з плацебо-контрольованих досліджень та відкритих розширених досліджень.

Побічні явища, що призвели до припинення прийому етелкальцетиду, спостерігалися рідко в комбінованих плацебо-контрольованих дослідженнях. У відкритих розширених дослідженнях побічні ефекти, що призвели до припинення прийому етелкальцетиду, включали зупинку серця, нудоту, блювання, гіпокальціємію, погіршення загального фізичного здоров'я, целюліт, сепсис і септичний шок. У плацебо-контрольованих дослідженнях серйозні побічні ефекти виникали приблизно у однієї чверті пацієнтів, які отримували етелкальцетид; поширеними серйозними побічними реакціями ($\geq 2\%$) були гіперкаліємія та пневмонія. У відкритих розширених дослідженнях поширеними серйозними побічними ефектами були пневмонія, гіперкаліємія, сепсис, тромбоз артеріовенозної фістули, зупинка серця, фібриляція передсердь і перевантаження рідиною. Не було відмічено значного збільшення частоти побічних ефектів у жодному з класів систем органів при тривалому впливі етелкальцетиду.

Зниження рівня кальцію в крові було найчастішою побічною реакцією у всіх дослідженнях і було переважно легкого або середнього ступеня тяжкості.

Частота нервово-м'язових подій, потенційно пов'язаних із низьким вмістом кальцію в сироватці крові, відповідно була вищою в групах етелкальцетиду порівняно з групами плацебо і в основному складалася з м'язових спазмів (11,5%, 6,6%), міалгії (1,6%, 0,2%) і парестезії (4,8%, 0,6%)/гіпестезії (1,8%, 0,8%), тоді як частота судом була низькою та подібною між групами лікування (0,8%, 1,0%), відповідно.

Гіпофосфатемія була більш поширеною в групах етелкальцетиду порівняно з плацебо, однак жодна з подій гіпофосфатемії в групах етелкальцетиду не була серйозною та не призвела до припинення прийому препарату.

У плацебо-контрольованих дослідженнях частота клінічних переломів кісток у пацієнтів була нижчою в групі етелкальцетиду (1,6%) порівняно з групою плацебо (2,9%). Пацієнтів не перевіряли на безсимптомні переломи під час

жодного з досліджень. Кількість пацієнтів зі стійким рівнем ПТГ < 100 пг/мл під час фази оцінки ефективності (20–27 тижні плацебо-контрольованих досліджень) була загалом низькою в обох плацебо-контрольованих дослідженнях (етелкальцетид, 7,0%; плацебо, 0,4%).

У плацебо-контрольованих дослідженнях частота шлунково-кишкової кровотечі була подібною в групах етелкальцетиду та плацебо (2,0% та 2,1% відповідно).

У завершених клінічних дослідженнях, в яких оцінювалася імуногенність етелкальцетиду, частота виявлення антитіл до етелкальцетиду (оцінена за допомогою імуноаналізу на основі поверхневого плазмонного резонансу) була відносно низькою (71/995; 7,1%), і лише у 1,5% пацієнтів (14/71) був позитивний результат на вироблення нових антитіл. В інших 57 пацієнтів (5,7%) до прийому етелкальцетиду було виявлено антитіла.

У плацебо-контрольованих дослідженнях частота подій, що становлять інтерес, у категорії інфузійних реакцій була подібною в групах етелкальцетиду та плацебо 5,8% та 5,7% відповідно.

У плацебо-контрольованих дослідженнях частота подій у категорії гіперчутливості також була подібною між групами етелкальцетиду та плацебо 4,4% та 3,7% відповідно. Серйозних побічних ефектів, що вказували б на реакції анафілактичного типу, виявлено не було. У відкритих розширених дослідженнях, реакції типу інфузії та події, пов'язані з гіперчутливістю, були виявлені у 110 пацієнтів (5,6 на 100 пацієнто-років впливу) та 83 пацієнтів (4,2 на 100 пацієнто-років впливу) відповідно. Під час відкритих розширених досліджень не повідомлялося про жодні підтверджені випадки інфузійної реакції або події, що вказують на анафілаксію, які можна було б віднести до етелкальцетиду.

Отже, найпоширенішими побічними ефектами (у $\geq 10\%$ пацієнтів, які отримували етелкальцетид) в плацебо-контрольованих дослідженнях були зниження рівня кальцію в крові, м'язові спазми, діарея та нудота. Найбільш поширеними побічними ефектами у відкритих розширених дослідженнях були зниження рівня кальцію в крові, діарея, блювання, нудота, м'язові спазми і гіпотонія.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Відповідно до п. 7 Порядку, державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні на основі відкритої інформації.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат на медичні технології з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу етелкальцетид для лікування вторинного гіперпаратиреозу (ГПТ) у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН), які перебувають на гемодіалізі.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (відповідно до додатків до листів МОЗ України від 02.11.2022 №24-04/25723/2-22, від 25.11.2022 №24-04/27944/2-22 та від 21.12.2022 №24-04/30192/2-22), що представлено у таблиці 3. Відповідно до звернення МОЗ України у розрахунках було використано дозування етелкальцетиду 5 мг/мл. В Україні налічується 6017 пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі згідно даних Національного Реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок, які лікуються гемодіалізом. Згідно додатку до листа МОЗ від 21.12.2022 №24-04/30192/2-22, кількість хворих з вторинним гіперпаратиреозом із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, рівень паратгормону в яких підвищений і потребує медикаментозної терапії кальциміметиками становить 3008 осіб (50% від загальної кількості пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі).

Відповідно до додатку до листа МОЗ від 23.09.2022 №15/33502/0/1-22 для проведення розрахунків було використано ціну з Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки в розмірі 10%, що нараховується до оптово-відпускної ціни, та податку на додану вартість за ставкою 7% (таблиця 3).

Таблиця 3. Аналіз витрат на 1 рік застосування етелкальцетиду на одного пацієнта (з використанням зареєстрованих оптово-відпускних цін на лікарські засоби)

Показник	Заявлена медична технологія
----------	-----------------------------

Етелкальцетид для лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, 10.01.2023

МНН	Етелкальцетид
Дозування	розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл; по 0,5 мл (2,5 мг) у флаконі
Торговельна назва та форма випуску	Парсабів розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл; по 0,5 мл (2,5 мг) у флаконі, по 6 флаконів у картонній коробці
Оптово-відпускна ціна на лікарський засіб, грн за упаковку	3164,28 (затверджена наказом МОЗ України від від 28.11.2022 № 2150)
Схема застосування	рекомендована початкова доза 5 мг з кожною процедурою гемодіалізу (2 флакони разово)
Кратність на рік застосування*	156 прийомів** (312 флаконів)
Витрати на одного пацієнта на 1 рік, грн (враховуючи граничну постачальницько-збутову надбавку в розмірі 10 %, що нараховується до оптово-відпускної ціни, та податок на додану вартість за ставкою 7%)	193 666,59

*лікування пацієнтів з даною патологією лікарськими засобами, що розглядаються, проводиться безперервно, тому для оцінки впливу на бюджет розрахунки проведено на 1 рік

**згідно рекомендацій Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Лікування пацієнтів з ХХН V стадії: проведення інтермітуючого гемодіалізу”²⁷

Результати проведених розрахунків показали, що витрати на річний курс лікування етелкальцетидом 1-го пацієнта становлять 193 666,59 грн (враховуючи граничну постачальницько-збутову надбавку в розмірі 10%, що нараховується до оптово-відпускної ціни, та податок на додану вартість за ставкою 7%). Згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу, етелкальцетид потрібно вводити тричі на тиждень з кожною процедурою гемодіалізу. В розрахунках було використано кратність на рік застосування, рекомендовану Уніфікованим клінічним протоколом вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Лікування пацієнтів з ХХН V стадії: проведення інтермітуючого гемодіалізу”. Рекомендована початкова доза етелкальцетиду - 5 мг з кожною процедурою гемодіалізу. Титування дози

²⁷Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V СТАДІЇ: ПРОВЕДЕННЯ ІНТЕРМІТУЮЧОГО ГЕМОДІАЛІЗУ”. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89

здійснюється індивідуально для кожного пацієнта в діапазоні від 2,5 мг до максимально 15 мг з кожною процедурою гемодіалізу для досягнення цільового рівня паратиреоїдного гормону з можливістю перегляду кожні 4 тижні (крок перегляду 2,5 мг або 5 мг). У зв'язку з відсутністю індивідуалізованих даних щодо необхідного пацієнтам дозування етелкальцетиду, в розрахунках було використано рекомендовану початкову дозу.

Результати аналізу впливу на показники бюджету у частині витрат на лікарський засіб з часовим горизонтом 1 рік із використанням зареєстрованих оптово-відпускних цін на етелкальцетид представлено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні етелкальцетиду (з використанням зареєстрованих оптово-відпускних цін на лікарські засоби)

Показник	Значення
Кількість пацієнтів, які можуть потребувати лікування заявленим лікарським засобом	3008
Витрати на етелкальцетид та вплив на бюджет, грн	582 549 102,72

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів лікарським засобом етелкальцетид становлять 582 549 102,72 грн протягом одного року застосування лікарського засобу (дозування 5 мг/мл по 0,5 мл (2,5 мг) у флаконі).

Потенційний вплив на бюджет етелкальцетиду було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Було встановлено, що при закупівлі етелкальцетиду вплив на бюджет буде великим (оскільки буде більшим 100 млн грн) при застосуванні лікарського засобу протягом 1-го року і в 3,3 раза перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (176 млн грн).

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Станом на 10.01.2023 відповідно до звернення МОЗ України проведено державну оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу етелкальцетид для лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі з підстави, зазначеної у пункті 8 Порядку, а саме наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я (зокрема, до пакету медичних послуг, що підлягає оплаті в рамках програми медичних гарантій входить лікування пацієнтів методом гемодіалізу в амбулаторних умовах) для включення до Національного переліку.

Відповідно до п. 22 Порядку висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами аналізу наявності лікарського засобу етелкальцетид у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України встановлено, що в Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний “Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну”, затверджений наказом МОЗ України від 11 лютого 2016 року № 89. У документі наведені рекомендації корекції порушень мінерального обміну у пацієнтів з ХНН V стадії. Відсутні рекомендації щодо ведення пацієнтів із ВГПТ внаслідок ХНН, які перебувають на гемодіалізі, вказано лише, що порушення фосфорно-кальцієвого обміну призводить до ВГПТ у таких пацієнтів.

Етелкальцетид не включений до чинної (14) версії Державного формуляра лікарських засобів, що затверджений наказом МОЗ від 13.06.2022 №1011.

В оновленій клінічній практичній настанові з діагностики, оцінки, профілактики та лікування хронічної хвороби нирок – мінеральних та кісткових розладів всесвітньої, незалежної організації KDIGO 2017 року зазначається, що пацієнтам із ХНН 5 стадії, які перебувають на гемодіалізі (G5D), та потребують

терапії, що знижує ПТГ, мають бути запропоновані кальциміметики, кальцитріол або аналоги вітаміну D, або комбінацію кальциміметиків із кальцитріолом чи аналогами вітаміну D. Етелкальцетид не включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (22 видання 2021 року (для дорослих) та 8 видання 2021 року (для дітей)).

Результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки етелкальцетиду порівняно з відсутністю лікування (плацебо) представлені за даними двох 26-тижневих паралельних плацебо-контрольованих клінічних досліджень фази III за участю 1023 пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, та мали вторинний гіперпаратиреоз середнього та важкого ступеню (публікація Block et al., 2017 високої методологічної якості). Всі пацієнти у дослідженні приймали стабільні дози добавок кальцію або фосфат-зв'язуючі лікарські засоби та кальцитріол або аналоги активного вітаміну D.

Ймовірність зниження середнього рівня ПТГ понад 30% порівняно з вихідним рівнем у пацієнтів, які отримували лікування етелкальцетидом, була вищою ніж у пацієнтів в групі плацебо (для дослідження А: 74,0% проти 8,3%, $p < 0,001$; для дослідження В: 75,3% проти 9,6%, $p < 0,001$).

Відсоток пацієнтів, які досягли середнього рівня ПТГ ≤ 300 пг/мл при терапії етелкальцетидом був вищим порівняно з відсотком пацієнтів групи плацебо (дослідження А: 49,6% при терапії етелкальцетидом проти 5,1% при застосуванні плацебо, $p < 0,001$; дослідження В: 53,3% при терапії етелкальцетидом проти 4,6% при застосуванні плацебо, $p < 0,001$).

Найбільш поширеними побічними ефектами були зниження концентрації кальцію в крові, м'язові спазми, діарея, нудота і блювання. Зниження рівня кальцію в сироватці крові було суттєвим при терапії етелкальцетидом (дослідження А - у 61,0%, дослідження В - у 66,7%) порівняно з пацієнтами групи плацебо (дослідження А - 8,3%, дослідження В - 12,0%). Смерть, пов'язана з лікуванням, у пацієнтів групи етелкальцетиду становила 2,8% у дослідженні А та 1,6% у дослідженні В порівняно з 2,8% та 3,1% пацієнтів, які отримували плацебо відповідно.

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів етелкальцетидом становлять 582 549 102,72 грн протягом одного року застосування лікарського засобу (при використанні етелкальцетиду розчину для ін'єкцій, 5 мг/мл по 0,5 мл). Потенційний вплив на бюджет етелкальцетиду було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Було встановлено, що при закупівлі етелкальцетиду вплив на бюджет буде великим (більше 100 млн грн) при застосуванні лікарського засобу протягом одного року,

і в 3,3 раза перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (176 млн грн).

Отже, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу етелкальцетид до Національного переліку для лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) Номенклатури встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел щодо призначення кальциміметиків пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю 5 стадії, які перебувають на гемодіалізі, однак відсутні рекомендації для застосування етелкальцетиду при лікуванні таких пацієнтів (в настанові робочою групою експертів обґрунтовуються рекомендації щодо застосування кальциміметиків у пацієнтів з ХНН 5 стадії, які потребують терапії, що знижує ПТГ, переважно на основі досліджень з цинакальцетом, як представника групи кальциміметиків). Додатково необхідно звернути увагу, що робоча група експертів не віддає перевагу будь-якому лікуванню, що знижує ПТГ, оскільки кальциміметики, кальцитріол або аналоги вітаміну D є прийнятними варіантами терапії таких пацієнтів (KDIGO 2017);

- за результатами порівняльної клінічної ефективності встановлено, що пацієнти з вторинним гіперпаратиреозом, які перебували на гемодіалізі, та отримували лікування етелкальцетидом (на додаток до стандартної терапії препаратами кальцію або фосфат-зв'язуючими речовинами і кальцитріолом або активними аналогами вітаміну D), мали значно більшу ймовірність зниження середнього рівня ПТГ на понад 30% порівняно з вихідним рівнем на етапі оцінки ефективності (20-27 тижні) (первинна кінцева точка), ніж пацієнти в групі плацебо, які отримували стандартну терапію препаратами кальцію або фосфатзв'язуючими речовинами і кальцитріолом або активними аналогами вітаміну D (в дослідженні А 74,0% проти 8,3%; $p < 0,001$; в дослідженні В 75,3% проти 9,6%; $p < 0,001$). Кількість пацієнтів, які досягли середнього рівня ПТГ ≤ 300 пг/мл (вторинна кінцева точка), в дослідженні А становила 49,6% в групі етелкальцетиду проти 15,1% в групі плацебо ($p < 0,001$); в дослідженні В 53,3% в групі етелкальцетиду проти 4,6% в групі з плацебо ($p < 0,001$). Отже етелкальцетид на додаток до стандартної терапії препаратами кальцію або фосфат-зв'язуючими речовинами і кальцитріолом або активними аналогами вітаміну D статистично значуще впливає на сурогатну кінцеву точку (рівень ПТГ), однак немає доказів щодо впливу цього сурогатного результату на смертність та серцево-судинні події у таких пацієнтів;

- у відкритому доступі відсутні дослідження з результатами впливу етелкальцетиду на клінічно значущі кінцеві точки, а саме кінцеві точки, пов'язані

зі смертністю; кінцеві точки, пов'язані із захворюваністю (частота ускладнень); кінцеві точки здоров'я, пов'язані з якістю життя;

- за результатами аналізу порівняльної безпеки найпоширенішою побічною реакцією був низький рівень кальцію в сироватці крові (дослідження А - у 61,0%, дослідження В - у 66,7% пацієнтів групи етелкальцетиду та дослідження А - у 8,3%, дослідження В - у 12,0% пацієнтів групи плацебо);

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (при закупівлі етелкальцетиду, розчину для ін'єкцій, 5 мг/мл по 0,5 мл з використанням зареєстрованих оптово-відпускних цін на лікарські засоби вплив на бюджет буде великим (більше 100 млн грн) при застосуванні лікарського засобу протягом одного року; витрати на етелкальцетид для лікування 3008 пацієнтів становитимуть 582 549 102,72 грн при безперервному лікуванні заявленим ЛЗ протягом одного року і будуть в 3,3 раза перевищувати рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (176 млн грн));

- епідеміологічні показники щодо захворювання (як зазначено у додаткових матеріалах до листів МОЗ згідно з даними Національного Реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів із гострим пошкодженням нирок за 2020 рік (остання редакція), кількість хворих, які лікуються гемодіалізом, складає 6017 пацієнтів. Підвищений рівень ПТГ зафіксовано більш ніж у 50% пацієнтів, які потребують лікування ВГПТ кальциміметиками);

- пріоритетність досліджуваного захворювання (відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 №1832 «Про затвердження напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки», вторинний гіперпаратиреоз і хронічна ниркова недостатність не входять до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на поточні роки, однак, відповідно до цього наказу пріоритетними напрямами є розширення Національного переліку, зокрема новими лікарськими засобами для лікування станів і захворювань, які включені до зазначеного Національного переліку та/або необхідними для реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення на відповідний рік);

- потреба в лікарському засобі етелкальцетид відповідно до інформації додатків МОЗ України становить 3008 пацієнтів хворих на вторинний гіперпаратиреоз із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, що складає 50% від 6017 пацієнтів згідно даних Національного Реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок, які лікуються гемодіалізом;

- відсутність генеричних лікарських засобів на ринку України для лікарського засобу етелкальцетид.

Отже, враховуючи той факт, що робоча група експертів KDIGO не віддає перевагу будь-якому лікуванню, що знижує ПТГ, оскільки кальциміметики, кальцитріол або аналоги вітаміну D є прийнятними варіантами терапії для

Етелкальцетид для лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, 10.01.2023

пацієнтів із ВГПТ, які отримують гемодіаліз; враховуючи, що за результатами клінічних досліджень, які наявні у відкритому доступі, етелкальцетид впливає на сурогатну кінцеву точку (рівень ПТГ), однак немає доказових даних щодо впливу цього сурогатного результату на смертність та серцево-судинні події у таких пацієнтів; зважаючи на відсутність у відкритому доступі доказових даних щодо впливу етелкальцетиду на клінічно значущі кінцеві точки (смертність, частота ускладнень, кінцеві точки здоров'я, пов'язані з якістю життя) та враховуючи великий вплив на бюджет, що перевищує рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності у 3,3 рази, не рекомендовано включення лікарського засобу етелкальцетид до Національного переліку для лікування пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю 5 стадії, які перебувають на гемодіалізі.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.