



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

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
етелкальцетид

Державна оцінка медичних технологій 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 результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, рівня доданої клінічної користі, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 14.09.2026.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 14.09.2026 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

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.

Заявник: Амджен Європа Б.В.

¹ <http://www.drlz.com.ua>

Виробник: Амджен Європа Б.В., Нідерланди; Амджен Текнолоджі (Айеленд) Анлімітед Компані; Ірландія Патеон Мануфекчурінг Сервісез Ел.Ел.Сі. США Амджен Мануфекчурінг Лтд; США ППД Девелопмент, Л.П., США.

2) торговельна назва лікарського засобу:

Парсабів®/Parsabiv®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Етелкальцетид/Etelcalcetide

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

діюча речовина: етелкальцетид; etelcalcetide; 1 мл концентрату містить 5 мг етелкальцетиду; 1 флакон (0,5 мл; 1 мл або 2 мл) розчину для ін'єкцій містить відповідно 2,5 мг, 5 мг або 10 мг етелкальцетиду (у формі гідрохлориду).

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:

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 ін'єкційного розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%), що використовується для промивання.

Парсабів не можна розводити.

Дозування

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. Лікарський засіб Парсабів не слід вводити частіше, ніж 3 рази на тиждень.

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

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. Реєстраційне посвідчення: UA/17068/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення необмежений з 30.10.2023.

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

Етелкальцетид є синтетичним пептидом, що чинить кальційміметичну дію, що знижує рівень паратиреоїдного гормону (далі – ПТГ) шляхом зв'язування та активації

кальційчутливих рецепторів. Кальційчутливі рецептори, що знаходяться на поверхні головних клітин паращитоподібної залози, є основними регуляторами секреції ПТГ. Зниження рівня ПТГ супроводжується зниженням вмісту кальцію та фосфатів у сироватці крові.

Після однократного внутрішньовенного болюсного введення 5 мг етелкальцетиду відбувається швидке зниження концентрації ПТГ протягом 30 хвилин після введення дози, зі збереженням максимально низьких рівнів протягом однієї години, перш ніж повернутися до вихідного рівня. Ступінь і тривалість зниження рівня ПТГ посилюються зі збільшенням дози. У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, зниження концентрації ПТГ корелює із концентрацією етелкальцетиду в плазмі крові. При внутрішньовенному болюсному введенні етелкальцетиду 3 рази на тиждень зниження концентрації ПТГ зберігалось протягом 6 місяців терапії.

Фармакотерапевтична група: Регулятори кальцієвого гомеостазу, антипаратиреодні засоби. Код АТХ N05B X04.

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

Лікування вторинного гіперпаратиреозу (далі – ВГПТ) у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок (далі – ХХН), які перебувають на гемодіалізі.

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

Парсабів призначений для лікування ВГПТ у дорослих 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:

Згідно з матеріалами досьє, ХХН та ВГПТ не входять до переліку станів, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я (далі – МОЗ) України від 07.10.2022 р. № 1832.

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій зауважує, що відповідно до Пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки, затверджених наказом МОЗ України від 30 грудня 2025 року № 1976, ХХН не віднесено до визначених державою пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я.²

Водночас, уповноважений орган зазначає, що відповідно до Програми медичних гарантій на 2026 рік, оприлюдненої Національною службою здоров'я України,³ лікування пацієнтів методом гемодіалізу в амбулаторних умовах включено до переліку медичних послуг, що фінансуються державою. Специфікація відповідного пакета передбачає комплексне ведення пацієнтів із ХХН, включаючи проведення

² https://moz.gov.ua/storage/uploads/f33193b4-9a71-4a82-bfbb-92032a717f91/dn_1967_30122025_dod.pdf

³ <https://nszu.gov.ua/gromadianam/bezoplatni-poslugi-v-programi-medicnix-garantii-20-1>

лабораторного моніторингу (зокрема визначення рівня ПТГ), оцінку нутриційного статусу, а також своєчасну діагностику та лікування ускладнень.

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):

Хронічна хвороба нирок – це стан, що характеризується стійкими (понад 3 місяці) порушеннями структури та/або функції нирок, які мають клінічне значення для здоров'я. Цей термін об'єднує широкий спектр захворювань із різною етіологією та механізмами розвитку. Через гетерогенність причин перебіг ХХН може суттєво відрізнятися – від тривалого безсимптомного зниження функції нирок, яке залишається стабільним протягом тривалого часу, до швидкого прогресування із розвитком термінальної ниркової недостатності. Порушення функції нирок має системний характер і впливає практично на всі органи та системи організму.⁴

Залежно від рівня швидкості клубочкової фільтрації (далі – ШКФ) ХХН поділяють на п'ять стадій – від G1 (ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м²) до G5 (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²)³. За даними систематичного огляду, глобальна поширеність ХХН стадій G3-G5 становить близько 10%.⁵

У пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю ризик смерті у 10-20 разів вищий, ніж у загальній популяції, а провідною причиною летальних наслідків залишаються серцево-судинні захворювання.⁶ Крім того, прогресування ХХН супроводжується розвитком мінеральних і кісткових порушень (далі – ХХН-МКП, англ. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD), які значно підвищують ризик переломів⁷. Встановлено, що у пацієнтів зі стадіями ХХН G3a–G5D переломи виникають значно частіше, ніж у загальній популяції,^{8,9} а переломи стегнової кістки асоціюються з високими показниками захворюваності та смертності.^{10,11}

Одним із ключових компонентів ХХН-МКП є ВГПТ. Він розвивається як адаптивна відповідь на прогресуючі порушення кальцій-фосфорного обміну та метаболізму вітаміну D, що супроводжуються підвищенням рівня ПТГ і гіперплазією

⁴ KDIGO, 2013. Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney International. 2013; Supplements 3 19-62

⁵ Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016 Jul 6; 11 (7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.

⁶ Foley R.N., Parfrey P.S., Samak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. American Journal of Kidney Diseases. 1998; 32: S112–S119

⁷ KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD–MBD). Kidney International. 2009; 76 (Supplement 113) S1–S130.

⁸ Alem A.M., Sherrard D.J., Gillen D.L., et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2000; 58: 396–399

⁹ Nickolas T.L., McMahon D.J., Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 3223–3232.

¹⁰ Mittalhenkle A., Gillen D.L., Stehman-Breen C.O. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. Am J Kidney Dis. 2004; 44: 672–679.

¹¹ Tentori F., McCullough K., Kilpatrick R.D., et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. Kidney Int. 2014; 85: 166–173

паращитоподібних залоз. Вираженість цих змін зростає в міру погіршення функції нирок.

Клінічне значення ВГПТ виходить далеко за межі порушень мінерального обміну. Підвищення рівня ПТГ асоціюється з кальцифікацією судин і клапанів серця, порушенням кісткового ремоделювання та розвитком ниркової остеодистрофії^{12,13}. У великих міжнародних обсерваційних дослідженнях продемонстровано незалежний зв'язок між підвищеним рівнем ПТГ і ризиком серцево-судинної та загальної смертності, особливо за концентрації ПТГ понад 600 пг/мл.^{14,15} Крім того, ВГПТ супроводжується підвищенням рівня фактора росту фібробластів 23 (далі – FGF23, англ. fibroblast growth factor 23), який асоціюється з гіпертрофією лівого шлуночка,¹⁶ серцево-судинними подіями¹⁷ та передчасною смертністю.¹⁸

За тривалого перебігу ХХН, ВГПТ призводить до прогресуючої гіперплазії паращитоподібних залоз. Спочатку вона має дифузний характер, однак із часом може трансформуватися у вузлову форму з втратою чутливості до регуляторних механізмів, що сприяє автономній секреції ПТГ і розвитку третинного гіперпаратиреозу (далі – ТГПТ).¹⁹ Для ТГПТ характерним є стійке підвищення рівня ПТГ у поєднанні з гіперкальціємією.²⁰

Клінічні прояви ВГПТ не обмежуються лабораторними змінами. На ранніх стадіях пацієнтів можуть турбувати свербіж шкіри та спрага, тоді як із прогресуванням захворювання з'являються м'язова слабкість, швидка втомлюваність, біль у кістках і суглобах, зміни настрою, а в тяжких випадках – пухлиноподібні ураження кісток. Водночас кальцифікація судин і ниркова остеодистрофія можуть розвиватися вже на стадії G3 ХХН унаслідок порушення осі FGF23–кальцій–фосфор–вітамін D–ПТГ.²¹

Діагноз ВГПТ ґрунтується на поєднанні лабораторних показників: підвищеного рівня ПТГ, нормального або зниженого рівня кальцію, підвищеного рівня фосфату та дефіциту вітаміну D. У пацієнтів із ознаками ХХН-МКП або остеопорозу доцільно додатково оцінювати мінеральну щільність кісткової тканини методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії.²²

¹² Moe S., Drüeke T., Cunningham J., et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006; 69 (11): 1945–1953

¹³ Свінціцький А.С. Методи діагностики в клініці внутрішньої медицини. К.: ВСВ “Медицина”. 2019; 1008-813

¹⁴ Floege J., Kim J., Ireland E., et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (6): 1948–1955

¹⁵ Tentori F., Wang M., Bieber B.A., et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10 (1): 98–109.

¹⁶ Faul C., Amaral A.P., Oskoue B., et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011; 121 (11): 4393–4408

¹⁷ Scialla JJ, Xie H, Rahman M, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25 (2): 349–360

¹⁸ Gutierrez O.M., Mannstadt M., Isakova T., et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359 (6): 584–592.

¹⁹ van der Plas W.Y., Noltes M.E., van Ginhoven T.M., Kruijff S. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: a narrative review. *Scandinavian Journal of Surgery.* 2020; 109 (4): 271–278

²⁰ Pitt S.C., Sippel R.S., Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surgical Clinics of North America.* 2009; 89: 1227–1239

²¹ Almqvist M., Isaksson E., Clyne N. The treatment of renal hyperparathyroidism. *Endocrine-Related Cancer* (2020) 27, R21–R34

²² KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney International.* 2009; 76 (Supplement 113) S1–S130

Якщо рівні ПТГ, кальцію та фосфору залишаються контрольованими на тлі медикаментозної терапії, додаткові інструментальні дослідження зазвичай не потрібні.

Несприятливий прогноз асоціюється з вираженими порушеннями мінерального обміну. Найвищий ризик смерті спостерігається у пацієнтів із рівнем кальцію понад 10 мг/дл, фосфату понад 7 мг/дл і ПТГ понад 600 пг/мл, особливо за поєднання цих показників.²³ Встановлено зв'язок рівнів кальцію, фосфату та ПТГ з ризиком серцево-судинної смертності у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.²⁴

Лікування ВГПТ спрямоване на корекцію порушень мінерального обміну, пригнічення надлишкової секреції ПТГ та профілактику ускладнень. Основними напрямками терапії є:

- обмеження надходження фосфору з їжею та застосування фосфатзв'язувальних препаратів;
- призначення активних форм вітаміну D або активаторів рецептора вітаміну D;
- застосування кальциміметиків для пригнічення секреції ПТГ;²⁵
- паратиреоїдектомія у пацієнтів із рефрактерним ВГПТ або ТГПТ після неефективності медикаментозної терапії.

Згідно з рекомендаціями міжнародної організації Kidney Disease: Improving Global Outcomes (далі – KDIGO) щодо ХХН-МКП, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, доцільно підтримувати рівень ПТГ у межах приблизно 2-9 верхніх меж норми.²⁶ Для досягнення цієї цілі можуть застосовуватися кальциміметики, активатори рецептора вітаміну D або їх комбінація.

Таким чином, визначеною **цільовою популяцією** згідно з досьє є дорослі пацієнти обох статей з ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі.

Для розрахунку потреби системи охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі етелкальцетид заявником використано статистичні дані Центру громадського здоров'я МОЗ України, форма № 20, щодо кількості пацієнтів, які перебували на гемодіалізі в Україні у 2014-2023 роках.

Заявник зазначає, що в Україні відсутні актуальні національні джерела даних, які б дозволяли визначити частку пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі та потребують застосування кальциміметиків. У зв'язку з цим для розрахунку потреби використано дані United States Renal Data System Annual Data Report 2024, відповідно до яких 26% пацієнтів, які перебували на гемодіалізі у системі Medicare Fee-for-Service США,²⁷ отримували кальциміметики. Додатково з метою

²³Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M., et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2008; 52: 519–530.

²⁴Young E.W., Albert J.M., Satayathum S., et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int. 2005; 67: 1179–1187.

²⁵Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P., et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. Kidney Int. 2017; 92 (1): 26–36.

²⁶Tentori F., Zepel L., Fuller D.S., et al. The DOPPS Practice Monitor for US Dialysis Care: PTH Levels and Management of Mineral and Bone Disorder in US Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis. 2015; 66 (3): 536–539.

²⁷USRDS. Annual Data Report // End Stage Renal Disease // 3: Clinical Indicators and Preventive Care; <https://usrdp-adr.niddk.nih.gov/2024/end-stage-renal-disease/3-clinical-indicators-and-preventive-care>

підтвердження релевантності зазначеної частки для умов клінічної практики в Україні заявник звернувся до профільного закладу охорони здоров'я – КНП «Медичний центр міста Києва». За наданою інформацією, близько 26% пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, мають ВГПТ із критично високими рівнями ПТГ та потребують призначення кальциміметиків.

На основі кількості пацієнтів, які перебували на гемодіалізі в Україні у 2014-2023 роках, заявником шляхом застосування частки 26% було розраховано кількість пацієнтів, яким показане застосування кальциміметиків: від 1 463 осіб у 2014 році до 1 868 осіб у 2023 році. Надалі ці розраховані значення були використані для проведення регресійного аналізу та прогнозування потреби на 2024-2030 роки.

За результатами прогнозу кількість пацієнтів, що потребуватиме застосування заявленого лікарського засобу, становитиме 2 307 осіб у 2026 році, 2 376 осіб у 2027 році, 2 445 осіб у 2028 році, 2 514 осіб у 2029 році та 2 583 особи у 2030 році.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз підходу заявника до оцінки потреби системи охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та зазначає наступне.

Заявником для визначення частки пацієнтів, які потребують застосування кальциміметиків, використано показник фактичного застосування кальциміметиків у системі Medicare Fee-for-Service США (26 %). Водночас зазначений показник відображає особливості клінічної практики та фінансування системи охорони здоров'я США і не може безпосередньо охарактеризувати потребу в лікуванні заявленим лікарським засобом в умовах системи охорони здоров'я України.

З метою залучення експертної думки профільних клінічних фахівців під час проведення державної оцінки медичних технологій, а також для аналізу реальної клінічної практики в Україні та додаткової верифікації підходу заявника, уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я. Відповіді були отримані від наступних закладів охорони здоров'я: КНП “Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова” Дніпропетровської обласної ради, ДНП “Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України”, КНП “Медичний центр міста Києва”, КНП Харківської обласної ради “Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології імені В.І. Шаповала”. За результатами опитування клінічних фахівців оцінка частки пацієнтів, які потребують лікування кальциміметиками, варіювала від 25 до 80 %.

Варто зазначити, що у висновку уповноваженого органу за результатами державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою лікарського засобу етелкальцетид було наведено інформацію МОЗ України, відповідно до якої кількість пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі та потребують медикаментозної терапії кальциміметиками, становила 3008 осіб (близько 50 % від загальної кількості пацієнтів, які перебували на гемодіалізі).

З урахуванням наведеного уповноважений орган вважає використаний заявником підхід прийнятним для оцінки потреби системи охорони здоров'я у

заявленому лікарському засобі. Водночас застосована заявником частка пацієнтів, які потребують застосування заявленого лікарського засобу (26 %) є нижчою порівняно з наведеною МОЗ України оцінкою. Це свідчить про те, що розрахована заявником кількість пацієнтів може не охоплювати всіх пацієнтів, які потребують застосування кальциміметиків, та має розглядатися як орієнтовна оцінка потреби.

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

Відповідно до інформації в дос'є щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнти із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі.

Втручання (I, intervention) – етелкальцетид, 2,5 мг.

Компаратор (C, comparator) – плацебо (відсутність терапії кальциміметиком).

Кінцеві точки (O, outcomes) – зниження середнього рівня ПТГ більше ніж на 30% від вихідного рівня.

Заявником як компаратор було обрано плацебо (відсутність терапії кальциміметиком). При обґрунтуванні вибору компаратора заявником наведено такі аргументи:

- відсутність лікарських засобів групи кальциміметиків для лікування ВГПТ у пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, у регуляторних переліках;

- відсутність рекомендацій щодо застосування кальциміметиків в Уніфікованому клінічному протоколі вторинної спеціалізованої та третинної високоспеціалізованої медичної допомоги “Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну”, 2016 року;²⁸

- результати аналізу закупівель кальциміметика цинакальцету за 2024-2025 роки, які свідчать про його поодинокі закупівлі за кошти державного бюджету, що з урахуванням наявності інших показань в інструкції для медичного застосування цинакальцету не може свідчити про його стандартне застосування у пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі;

- наявність опублікованого висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою для лікарського засобу етелкальцетид, у якому плацебо визначено релевантним компаратором для застосування у пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі.

За результатами верифікаційного аналізу вибору плацебо як компаратора, проведеного відповідно до Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2026, затвердженої наказом МОЗ України від 29 березня 2021 року № 593, у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2026 № 1011 (далі – Настанова), уповноважений орган зазначає наступне.

²⁸ Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфатно-кальцієвого обміну”. Наказ МОЗ України № 89 від 11.02.2016 р. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_89_ukpmd23.pdf

Станом на дату проведення даної оцінки медичних технологій, кальциміметики не включені до Національного переліку основних лікарських засобів,²⁹ а також Переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та Переліку лікарських засобів, що закуповуються за договорами керованого доступу затверджених постановою Кабінету Міністрів України (далі – КМУ) від 7 березня 2022 року № 216.³⁰

За інформацією, отриманою від клінічних фахівців (КНП “Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова” Дніпропетровської обласної ради, ДНП “Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України”, КНП “Медичний центр міста Києва”, КНП Харківської обласної ради “Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала”), кальциміметики застосовуються в окремих пацієнтів відповідно до клінічних показань, однак їх використання у реальній клінічній практиці України обмежене насамперед відсутністю державного забезпечення та доступності цих лікарських засобів.

Таким чином, враховуючи, що кальциміметики не забезпечуються за кошти державного бюджету, уповноважений орган погоджується, що вибір плацебо (відсутність терапії кальциміметиком) як компаратора є обґрунтованим з перспективи системи охорони здоров'я України як державного платника.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу представлена в досьє

Заявником проведено пошук рандомізованих контрольованих досліджень та систематичних оглядів у базах даних PubMed та Cochrane Library з метою оцінки порівняльної клінічної ефективності етелкальцетиду порівняно з плацебо у дорослих пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі. Пошук здійснювали відповідно до принципу PICO із застосуванням визначених критеріїв включення та виключення досліджень.

За результатами пошуку та відбору релевантних публікацій заявником до аналізу клінічної ефективності було включено дві публікації:

- Block G.A., Bushinsky D.A., Cunningham J, et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. JAMA. 2017; 317 (2): 146–155, (далі – Block G.A. et al., 2017) – публікація, у якій представлено результати двох багатоцентрових рандомізованих подвійно засліплених плацебо-контрольованих клінічних досліджень III фази щодо оцінки ефективності етелкальцетиду порівняно з плацебо у пацієнтів із ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі,³¹

- Wolf M., Block G.A., Chertow G.M. et al. Effects of etelcalcetide on fibroblast growth factor 23 in patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis. Clin

²⁹ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

³⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#n14>

³¹ <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19456>

Kidney J. 2019 Apr 26; 13 (1): 75-84, (далі – *Wolf M. et al., 2019*) – пост-хок аналіз двох плацебо-контрольованих досліджень етелкальцетиду, результати яких наведено у публікації *Block G.A. et al., 2017* та прямого порівняльного дослідження етелкальцетиду з цинакальцетом щодо впливу лікування на рівень FGF23 і показники мінерального обміну.³²

Основним джерелом доказів клінічної ефективності заявник визначив публікацію *Block G.A. et al., 2017*, тоді як результати, наведені у публікації *Wolf M. et al., 2019*, використано як додаткове джерело даних щодо впливу етелкальцетиду на біохімічні показники мінерального обміну – рівні ПТГ, кальцію, фосфору, добуток $\text{Ca} \times \text{P}$ та FGF23, та не включено до фармакоекономічного аналізу.

У публікації *Block et al., 2017* було представлено результати двох паралельних багатоцентрових рандомізованих подвійно засліплених плацебо-контрольованих клінічних досліджень III фази (дослідження **A та B**) з ідентичним дизайном.

До досліджень включали дорослих пацієнтів (≥ 18 років) із ХХН, які перебували на гемодіалізі не менше 3 місяців, отримували адекватну діалізну терапію ($\text{Kt/V} \geq 1,2$ – показник адекватності гемодіалізу або URR (Urea Reduction Ratio) $\geq 65\%$ – коефіцієнт зниження концентрації сечовини), мали рівень альбумін-коригованого кальцію $\geq 8,3$ мг/дл та концентрацію інтактного ПТГ понад 400 пг/мл. Також відповідно до критеріїв включення, пацієнти мали отримувати стабільні дози активного вітаміну D, фосфатзв'язувальних препаратів та препаратів кальцію. Загальна популяція intention-to-treat (далі – ІТТ) становила 1023 пацієнти: у дослідженні А до груп етелкальцетиду та плацебо було рандомізовано по 254 пацієнти, у дослідженні В – 255 та 260 пацієнтів відповідно.

Рандомізацію проводили у співвідношенні 1:1 до груп етелкальцетиду та плацебо. Етелкальцетид вводили внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції у венозну лінію діалізного контуру після кожного сеансу гемодіалізу протягом 26 тижнів. Початкова доза становила 5 мг тричі на тиждень із можливістю її підвищення на 2,5 або 5 мг на 5-му, 9-му, 13-му та 17-му тижнях залежно від концентрацій ПТГ та альбумін-коригованого кальцію до максимальної дози 15 мг тричі на тиждень.

Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, у яких середня концентрація інтактного ПТГ протягом періоду оцінювання ефективності – з 20-го до 27-го тижня – знизилася щонайменше на 30 % порівняно з вихідним рівнем.

Вторинними кінцевими точками були частка пацієнтів, які досягли середнього рівня ПТГ ≤ 300 пг/мл, а також відсоткова зміна рівнів ПТГ, альбумін-коригованого кальцію, фосфору та добутку кальцію і фосфору (далі – $\text{Ca} \times \text{P}$).

Заявник зазначає, що в обох дослідженнях первинної кінцевої точки досягла статистично значуще більша частка пацієнтів групи етелкальцетиду порівняно з групою плацебо. У дослідженні А зниження рівня ПТГ $\geq 30\%$ від вихідного рівня було досягнуто у 74,0 % пацієнтів групи етелкальцетиду та 8,3 % пацієнтів групи плацебо

³² <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz034>

($p < 0,001$), у дослідженні В – у 75,3 % та 9,6 % пацієнтів відповідно ($p < 0,001$). Абсолютна різниця між групами становила 65,7 % в обох дослідженнях (95 % СІ 59,4-72,1 та 59,3-72,1 відповідно).

Заявник зазначає, що зниження концентрації ПТГ на ≥ 30 % від вихідного рівня використовується як сурогатна кінцева точка для оцінки біохімічної відповіді на застосування кальциміметиків у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із ВГПТ. За обґрунтуванням заявника, вибір такого порогового значення пов'язаний із тим, що воно перевищує аналітичну та біологічну варіабельність рівня ПТГ і дає змогу диференціювати біохімічну відповідь на лікування від відповіді на плацебо. Водночас заявник вказує, що опубліковані дані не підтверджують формальної клінічної валідації саме порогу ≥ 30 % щодо клінічно значущих кінцевих точок.

Заявником також наведено результати вторинних кінцевих точок. Частка пацієнтів, які досягли середнього рівня ПТГ ≤ 300 пг/мл, становила 49,6 % у групі етелкальцетиду та 5,1 % у групі плацебо у дослідженні А, а також 53,3 % та 4,6 % відповідно у дослідженні В ($p < 0,001$ для обох порівнянь). Крім того, заявник зазначає, що застосування етелкальцетиду супроводжувалося більш вираженим зниженням концентрацій ПТГ, альбумін-коригованого кальцію, фосфору та добутку $\text{Ca} \times \text{P}$ порівняно з плацебо. Також заявник зазначає, що більш ніж у половини пацієнтів біохімічна відповідь спостерігалася вже протягом перших 6 тижнів лікування.

Заявником зазначено, що до фармакоеконімічного аналізу включено показник частки пацієнтів, які досягли зниження рівня ПТГ ≥ 30 % від вихідного рівня, що був визначений як первинна кінцева точка досліджень А та В, результати яких представлені у публікації *Block et al., 2017*.

Заявником проведено оцінку методологічної якості досліджень, результати яких наведено у публікації *Block et al., 2017*, за шкалою Джадада. Дослідження отримали 5 балів із 5, що, за висновком заявника, свідчить про їх високу методологічну якість.

За висновками заявника, результати досліджень А та В, наведені у публікації *Block et al., 2017*, свідчать про виражену біохімічну ефективність етелкальцетиду порівняно з плацебо щодо зниження рівня ПТГ у пацієнтів з ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі. Заявник також зазначає, що підвищений рівень ПТГ асоціюється з несприятливими клінічними наслідками. Разом з тим, як зазначає заявник, клінічна користь зниження рівня ПТГ потребує підтвердження у дослідженнях, які оцінюють клінічно значущі кінцеві результати.

Заявником також додатково наведено дані публікації *Wolf et al., 2019*, у якій представлено пост-хок аналіз даних двох плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень етелкальцетиду та одного рандомізованого прямого порівняльного дослідження етелкальцетиду з цинакальцетом.

Заявник зазначає, що основним оцінюваним показником пост-хок аналізу була медіанна відносна зміна рівня FGF23 від вихідного рівня до 27-го тижня лікування.

Згідно з даними публікації, застосування етелкальцетиду порівняно з плацебо супроводжувалося зниженням рівня ПТГ ($-56,3$ % проти $+13,4$ %), альбумін-

коригованого кальцію ($-7,0$ % проти $+0,9$ %), фосфору ($-8,7$ % проти $-1,5$ %), добутку $\text{Ca} \times \text{P}$ ($-15,1$ % проти $-0,6$ %) та рівня FGF23 (медіанне зниження $-56,1$ % [міжквартильний інтервал (далі – МКІ, англ. IQR – interquartile range): $-84,7$; $-7,1$] проти $+2,1$ % [МКІ: $-41,0$; $+64,8$]; $p < 0,01$).

Заявником також наведено результати кореляційного аналізу, відповідно до яких зміни рівня FGF23 позитивно корелювали зі змінами рівнів кальцію, фосфору та добутку $\text{Ca} \times \text{P}$; для більшості зазначених кореляцій $p < 0,01$. Кореляції між змінами рівнів FGF23 і ПТГ були слабкими та статистично незначущими.

Інформація щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу представлена в досьє

Результати аналізу безпеки застосування етелкальцетиду заявник навів на основі публікації *Block et al., 2019*, у якій представлено інтегрований аналіз профілю безпеки етелкальцетиду на основі об'єднаних даних п'яти клінічних досліджень за участю дорослих пацієнтів із ВГПТ, які перебували на гемодіалізі.³³

Період спостереження за побічними явищами у плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях охоплював період лікування тривалістю до 26 тижнів та 30 днів після введення останньої дози лікарського засобу.

Заявник зазначає, що частота і характер побічних явищ при застосуванні етелкальцетиду були подібними у плацебо-контрольованих дослідженнях та дослідженні з активним контролем. До найпоширеніших побічних явищ належали гіпокальціємія, м'язові спазми, нудота, діарея та блювання. Побічні явища, пов'язані зі зниженням концентрації кальцію (гіпокальціємія), зареєстровано у $65,6$ % пацієнтів групи етелкальцетиду порівняно з $10,3$ % у групі плацебо. У більшості випадків вона мала легкий або помірний ступінь тяжкості, тоді як тяжка гіпокальціємія виникала рідко ($0,4$ % і $0,2$ % відповідно). Відмінностей між групами лікування щодо змін гематологічних показників, активності печінкових ферментів, рівня білірубіну, частоти серцевих скорочень та маси тіла не виявлено.

За даними заявника, серйозні побічні явища виникали у 130 ($25,8$ %) пацієнтів групи етелкальцетиду та у 149 ($29,0$ %) пацієнтів групи плацебо. Найпоширенішими серйозними побічними явищами (≥ 2 % пацієнтів) були гіперкаліємія та пневмонія. У відкритих продовжених дослідженнях до побічних явищ, що призводили до припинення лікування, належали зупинка серця, нудота, блювання, гіпокальціємія, загальне погіршення фізичного стану, целюліт, сепсис і септичний шок. При цьому значного збільшення частоти побічних явищ за жодним класом систем органів не спостерігалось. Найбільш поширені серйозні побічні явища, які виникали з частотою ≥ 1 %, представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Серйозні побічні явища, які виникали при застосуванні етелкальцетиду і плацебо з частотою ≥ 1 %

³³ <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213774>

№	Побічні явища	Етелкальцетид, n (%) N = 503	Плацебо, n (%) N = 513
1.	Гіперкаліємія	10 (2)	2 (0,4)
2.	Пневмонія	10 (2)	14 (2,7)
3.	Стенокардія	7 (1,4)	3 (0,6)
4.	Гіперволемія	6 (1,2)	7 (1,4)
5.	Фібриляція передсердь	5 (1)	5 (1)
6.	Серцева недостатність	5 (1)	5 (1)
7.	Тромбоз судинного трансплантату	3 (0,6)	5 (1)
8.	Тромбоз артеріо-венозної фістули	2 (0,4)	5 (1)
9.	Анемія	1 (0,2)	5 (1)

Заявник навів результати розрахунку відносного ризику (RR) та відмінності ризиків (таблиця 2).

Таблиця 2. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування етелкальцетиду і плацебо

Показник	Етелкальцетид (N= 503)	Плацебо (N= 513)	RR (95 % CI)	Відмінність ризиків (95 % CI)
Загальна кількість ПЯ*	461	410	1,147 від 1,09 до 1,206	0,117 від 0,075 до 0,160
Загальна кількість серйозних ПЯ (вірогідно пов'язаних із застосуванням ЛЗ)*	130	149	0,89 від 0,728 до 1,087	–0,032 від –0,087 до 0,023
Загальна кількість ПЯ, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	9	13	0,706 від 0,305 до 1,637	–0,007 від –0,025 до 0,010

ПЯ – побічне явище.

*розрахунки виконано за допомогою онлайн-калькулятора³⁴

Заявником також проаналізовано інформацію щодо профілю безпеки етелкальцетиду, наведену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Найпоширенішими побічними реакціями при застосуванні лікарського засобу з торговельною назвою ПАРСАБІВ® були зниження концентрації кальцію в крові (64 %), блювання (13 %), м'язові спазми (12 %), діарея (11 %) та нудота (11 %). У

³⁴ <http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>

більшості пацієнтів зазначені побічні реакції мали легкий або помірний ступінь тяжкості та тимчасовий характер. Припинення лікування у зв'язку з побічними реакціями було зумовлене переважно зниженням концентрації кальцію в крові, нудотою та блюванням.

За результатами аналізу періодично оновлюваного звіту з безпеки PSUR заявник зазначає, що нових сигналів безпеки не виявлено, а профіль безпеки етелкальцетиду залишався узгодженим із відомими даними.

Таким чином, за висновками заявника, етелкальцетид характеризувався прийнятним профілем безпеки порівняно з плацебо. Найчастішими побічними явищами були реакції, пов'язані зі зниженням концентрації кальцію в крові, які, за висновками заявника, є керованими за умови регулярного лабораторного моніторингу та клінічного спостереження.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником даних щодо порівняльної клінічної ефективності етелкальцетиду в дорослих пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі, та зазначає наступне.

Для оцінки порівняльної клінічної ефективності заявником як основне джерело доказів клінічної ефективності було відібрано публікацію Block G.A. et al., 2017, у якій представлено результати двох багатоцентрових рандомізованих подвійно засліплених плацебо-контрольованих клінічних досліджень III фази щодо ефективності етелкальцетиду порівняно з плацебо в пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебували на гемодіалізі.

За результатами альтернативного пошуку уповноважений орган не виявив інших релевантних джерел доказових даних, які відповідали б клінічному питанню, сформульованому за схемою PICO.

Уповноваженим органом проведено оцінку методологічної якості досліджень, представлених у публікації Block et al., 2017, за листом оцінки для проведення фахової експертизи державної ОМТ (додаток 2 до Настанови). За результатами оцінки встановлено високу методологічну якість досліджень, що узгоджується з оцінкою заявника.

До досліджень включали дорослих пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які отримували підтримувальний гемодіаліз 3 рази на тиждень, мали рівень ПТГ понад 400 пг/мл та скоригований за альбуміном рівень кальцію в сироватці крові не менше 8,3 мг/дл. До рандомізації пацієнти мали отримувати стабільні дози супутньої терапії препаратами кальцію або фосфатзв'язувальними препаратами та кальцитріолом або активними аналогами вітаміну D. Під час дослідження передбачалося підтримання відносно стабільних доз препаратів кальцію, активного вітаміну D та фосфатзв'язувальних препаратів, за винятком потреби коригування доз за рішенням дослідника.

Загалом було рандомізовано 1023 пацієнти: 509 – до груп етелкальцетиду та 514 – до груп плацебо. Більшість включених пацієнтів мали скринінговий рівень ПТГ понад 600 пг/мл: 65,7% пацієнтів у дослідженні А та 67,6% у дослідженні В. Лікування

тривало 26 тижнів із подальшим 30-денним періодом спостереження після введення останньої дози досліджуваного лікарського засобу. Вихідні демографічні та клінічні характеристики груп були загалом зіставними.

До досліджень не включали пацієнтів із нестабільними або тяжкими серцево-судинними станами, нещодавніми судомами, низькими рівнями альбуміну чи магнію та іншими клінічно значущими нестабільними станами. Уповноважений орган зазначає, що включення переважно клінічно стабільних пацієнтів може певною мірою обмежувати можливість екстраполяції отриманих результатів на ширшу популяцію пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі в умовах реальної клінічної практики.

Дослідники не мали доступу до результатів визначення ПТГ і фосфору, однак із міркувань безпеки їм були доступні результати визначення кальцію в сироватці крові. Доступ до цих даних та необхідність корекції супутнього лікування могли частково впливати на збереження засліплення. Водночас, з огляду на те, що первинна кінцева точка була об'єктивним лабораторним показником, який визначали централізовано, вплив цього чинника на результати оцінки ефективності є малоімовірним.

Первинною кінцевою точкою ефективності в обох дослідженнях була частка пацієнтів, які досягли зниження середнього рівня ПТГ понад 30% від вихідного рівня протягом 20-27 тижнів.

У дослідженні А первинної кінцевої точки досягли 74,0% пацієнтів групи етелкальцетиду та 8,3% пацієнтів групи плацебо, у дослідженні В – 75,3% та 9,6% відповідно. Абсолютна різниця між групами становила 65,7% в обох дослідженнях та була статистично значущою ($p < 0,001$).

За результатами підгрупового аналізу залежно від вихідного рівня ПТГ перевага етелкальцетиду порівняно з плацебо щодо досягнення зниження рівня ПТГ більш ніж на 30% від вихідного рівня спостерігалася в усіх досліджуваних стратифікаційних підгрупах пацієнтів (з рівнем ПТГ < 600 пг/мл, рівнем ПТГ $600 \leq 1000$ пг/мл та рівнем ПТГ > 1000 пг/мл).

У пацієнтів із рівнем ПТГ < 600 пг/мл відповідної кінцевої точки досягли 71,1% пацієнтів групи етелкальцетиду проти 9,5% групи плацебо в дослідженні А (абсолютна різниця – 61,6%; 95% CI 50,3–72,9) та 78,0% проти 10,6% у дослідженні В (67,5%; 95% CI 56,4–78,6). При рівні ПТГ $600 \leq 1000$ пг/мл відповідні показники становили 80,4% проти 8,0% у дослідженні А (абсолютна різниця 72,3%; 95% CI 63,3–81,4) та 72,9% проти 7,4% у дослідженні В (абсолютна різниця 65,4%; 95% CI 56,2–74,7). При рівні ПТГ > 1000 пг/мл – 66,7% проти 6,9% у дослідженні А (абсолютна різниця 59,8%; 95% CI 45,9–73,6) та 76,4% проти 13,0% у дослідженні В (абсолютна різниця 63,4%; 95% CI 49,0–77,8).

Перевага етелкальцетиду над плацебо щодо досягнення зниження рівня ПТГ більш ніж на 30% від вихідного рівня загалом була послідовною також в проаналізованих підгрупах незалежно від віку, статі, раси, тривалості гемодіалізу, географічного регіону, застосування вітаміну D та препаратів кальцію.

Під час верифікаційного аналізу уповноважений орган встановив, що Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (англ. Food and Drug Administration, FDA) визнає рівень інтактного ПТГ валідованою сурогатною кінцевою точкою для регуляторної оцінки лікарських засобів у цьому показанні.³⁵

Водночас опубліковані дані, які підтверджували б клінічну валідацію саме порогу зниження рівня ПТГ на $\geq 30\%$ та його зв'язок із покращенням клінічно значущих результатів лікування, відсутні. Разом із тим обсерваційні дослідження свідчать про асоціацію високих рівнів ПТГ із підвищеним ризиком загальної смертності у пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі. Зокрема, у міжнародному проспективному когортному дослідженні DOPPS за участю 35 655 пацієнтів рівень ПТГ >600 пг/мл асоціювався з вищим ризиком загальної смертності на 23% порівняно з рівнем 150-300 пг/мл (HR 1,23; 95% CI 1,12–1,34; $p<0,001$).³⁶ Подібний зв'язок встановлено у виключно європейській когорті, що включала 7 970 пацієнтів, де рівень інтактного ПТГ >600 пг/мл асоціювався приблизно з удвічі вищим ризиком загальної смертності порівняно з рівнем 150-300 пг/мл (скориговане HR 2,10; 95% CI 1,62-2,73).³⁷

Уповноважений орган звернувся до заявника з додатковим запитом щодо обґрунтування вибору саме порогу зниження рівня ПТГ на 30% як первинної кінцевої точки досліджень. У відповіді на запит заявник зазначив, що поріг 30% є загальноприйнятою сурогатною кінцевою точкою у клінічних дослідженнях кальциміметиків та був обраний як прагматичний критерій, оскільки перевищує аналітичну та біологічну варіабельність рівня ПТГ у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, і дає змогу диференціювати ефект активного лікування та плацебо. Разом із тим заявник визнав, що немає клінічної валідації цього порогу щодо клінічно значущих кінцевих точок.

Уповноважений орган також зазначає, що відповідно до рекомендацій KDIGO 2017³⁸, рішення щодо лікування порушень мінерального та кісткового обміну в пацієнтів із ХХН мають ґрунтуватися на комплексній оцінці послідовних змін рівнів ПТГ, кальцію та фосфату. Для пацієнтів із ХХН G5D рекомендовано підтримувати рівень ПТГ у межах приблизно 2–9 верхніх меж норми відповідного лабораторного методу.³⁹ Таким чином, досягнення певного відсотка зниження рівня ПТГ не визначається як самостійна терапевтична ціль.

За вторинною кінцевою точкою – досягнення середнього рівня ПТГ ≤ 300 пг/мл – етелкальцетид також продемонстрував статистично значущу перевагу порівняно з плацебо: у дослідженні А відповідного рівня досягли 49,6% та 5,1% пацієнтів, у дослідженні В – 53,3% та 4,6% відповідно ($p<0,001$ для обох порівнянь). Застосування

³⁵ <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

³⁶ Tentori F, Wang M, Bieber BA, et al. Recent Changes in Therapeutic Approaches and Association with Outcomes among Patients with Secondary Hyperparathyroidism on Chronic Hemodialysis: The DOPPS Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(1):98–109. DOI: 10.2215/CJN.12941213.

³⁷ Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke 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

³⁸ <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2017-CKD-MBD-GL-Update-Synopsis.pdf>

³⁹ Chronic kidney disease–mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference Kidney International, 2025; 107, 405-423

етелкальцетиду також супроводжувалося більш вираженим зниженням кальцію, фосфору та добутку $Ca \times P$ порівняно з плацебо.

Випадки смерті, інфаркту міокарда, інсульту та госпіталізації з приводу серцевої недостатності реєструвались та оцінювались незалежним засліпленим комітетом. Частота смерті у групах етелкальцетиду та плацебо становила 2,8% і 2,8% відповідно у дослідженні А та 1,6% і 3,1% у дослідженні В. Частота підтверджених випадків інфаркту міокарда становила 1,2% і 0,8% у дослідженні А та 2,0% і 1,2% у дослідженні В; інсульту – 0,4% і 0,4% та 0,4% і 0,8% відповідно; госпіталізації з приводу серцевої недостатності – 2,8% і 0,8% та 1,6% і 1,5% відповідно. Водночас дослідження не мали достатньої статистичної потужності для виявлення відмінностей у частоті таких подій. Крім того, тривалість лікування 26 тижнів та 30-денний період подальшого спостереження обмежують можливість оцінки довгострокового впливу етелкальцетиду на клінічно значущі результати.

Таким чином, результати обох рандомізованих клінічних досліджень, представлених у публікації Block G.A. et al., 2017, свідчать про перевагу етелкальцетиду зі статистично значущою різницею порівняно з плацебо щодо біохімічних показників ВГПТ, зокрема зниження рівня ПТГ. Водночас дизайн і тривалість зазначених досліджень не дають змоги оцінити вплив етелкальцетиду на довгострокові клінічно значущі результати, зокрема смертність, серцево-судинні події та переломи.

У рамках комплексної оцінки уповноваженим органом було додатково проведено пошук доказових даних реальної клінічної практики щодо впливу кальциміметиків на довгострокові клінічно значущі результати лікування. Досліджень, у яких безпосередньо оцінювали вплив етелкальцетиду на загальну та серцево-судинну смертність і ризик переломів, не виявлено. Водночас було ідентифіковано результати міжнародного проспективного когортного дослідження DOPPS, що представлені у публікації Iseri et al., 2026.⁴⁰ Метою даного дослідження було оцінити зв'язок між застосуванням агоністів рецепторів вітаміну D, кальциміметиків, або їх комбінації, та клінічно значущими результатами у пацієнтів на гемодіалізі. Пацієнтів аналізували за чотирма категоріями терапії: відсутність лікування кальциміметиками та агоністами рецепторів вітаміну D, застосування лише агоністів рецепторів вітаміну D, застосування лише кальциміметиків та комбіноване застосування кальциміметиків і агоністів рецепторів вітаміну D. За результатами аналізу застосування лише кальциміметиків порівняно з відсутністю лікування обома класами препаратів асоціювалося з нижчим ризиком загальної смертності (HR 0,76; 95% CI 0,70–0,82; $p < 0,001$), серцево-судинної смертності (HR 0,71; 95% CI 0,59–0,86; $p < 0,001$) та переломів (HR 0,59; 95% CI 0,43–0,80; $p < 0,001$). Також застосування лише кальциміметиків призводило до нижчого ризику переломів

⁴⁰ Iseri K, Bieber B, Hida N. Calcimimetic and vitamin D receptor agonist therapy associates with lower mortality and fractures in hemodialysis patients: an international DOPPS analysis. Clin Kidney J. 2026 May 21;19(7):sfag164. doi: 10.1093/ckj/sfag164

стегна (HR 0,67; 95% CI 0,43–1,05; $p=0,082$), проте без статистично значущої різниці порівняно із відсутністю лікування кальциміметиком та агоністів рецепторів вітаміну D.

Комбіноване застосування кальциміметиків та агоністів рецепторів вітаміну D порівняно з відсутністю лікування обома класами препаратів також асоціювалося з нижчим ризиком загальної смертності (HR 0,58; 95% CI 0,55–0,61; $p<0,001$), серцево-судинної смертності (HR 0,71; 95% CI 0,63–0,79; $p<0,001$), переломів (HR 0,74; 95% CI 0,60–0,91; $p<0,01$) та переломів стегна (HR 0,56; 95% CI 0,40–0,79; $p<0,01$).

Водночас отримані результати не є прямим доказом впливу етелкальцетиду на клінічно значущі результати лікування, оскільки в дослідженні оцінювали кальциміметики загалом. Крім того, дослідження мало обсерваційний дизайн, тому виявлені асоціації не є достатнім доказом причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням кальциміметиків та нижчою смертністю або ризиком переломів. Хоча під час аналізу враховували відмінності між групами за низкою демографічних, клінічних і лабораторних показників, не можна виключити вплив інших неврахованих факторів. Зокрема, пацієнти, які отримували кальциміметики, могли відрізнятися за інтенсивністю та якістю медичного спостереження. Важливо також, що до групи пацієнтів, які не отримували кальциміметиків та агоністи рецепторів вітаміну D, ймовірно, могли бути включені пацієнти з нижчими біохімічними показниками для лікування порушень мінерального та кісткового обміну при ХХН. Тому цю групу не можна вважати повністю зіставною з групами пацієнтів, які отримували відповідну терапію.

Для оцінки порівняльної безпеки уповноважений орган проаналізував публікацію Block et al., 2019, надану заявником в досьє. У публікації представлено результати об'єднаного аналізу даних щодо безпеки етелкальцетиду за результатами п'яти клінічних досліджень: двох плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень III фази, одного рандомізованого дослідження з активним контролем (цинакальцет) та двох відкритих продовжених досліджень за участю дорослих пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебували на гемодіалізі.

Порівняльна оцінка безпеки етелкальцетиду та плацебо ґрунтувалася на об'єднаних даних двох плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень III фази, тривалістю 26 тижнів. Відповідно до механізму дії етелкальцетиду основним очікуваним ризиком лікування була гіпокальціємія та пов'язані з нею побічні явища. Найпоширенішими побічними явищами були гіпокальціємія, м'язові спазми, діарея, нудота та блювання. Більшість випадків гіпокальціємії мали легкий або помірний ступінь тяжкості.

Зниження концентрації кальцію в сироватці крові було пов'язане з подовженням інтервалу QTc. Водночас шлуночкові аритмії виникали рідко ($<1\%$) та спостерігалися з подібною частотою у групах етелкальцетиду і плацебо. Частота шлунково-кишкових кровотеч, реакцій гіперчутливості та інфузійних реакцій також була подібною між групами лікування.

За результатами об'єднаного аналізу двох плацебо-контрольованих досліджень загальна частота побічних явищ була вищою у групі етелкальцетиду порівняно з плацебо (91,7% проти 79,9%). Водночас частота серйозних побічних явищ (25,8% проти 29,0%) та частота припинення лікування через побічні явища (1,8% проти 2,5%) були подібними між групами.

Для оцінки довгострокового профілю безпеки у публікації Block et al., 2019 також наведено результати двох відкритих продовжених досліджень, у яких усі пацієнти отримували етелкальцетид після завершення рандомізованих клінічних досліджень. За їх результатами зі збільшенням тривалості експозиції етелкальцетиду не спостерігалось значущого збільшення частоти побічних явищ за класами систем органів, а нових сигналів безпеки порівняно з ключовими клінічними дослідженнями не виявлено.

Отже, результати об'єднаного аналізу двох плацебо-контрольованих досліджень свідчать, що застосування етелкальцетиду асоціювалося з вищою загальною частотою побічних явищ порівняно з плацебо, що переважно було зумовлено очікуваними фармакологічними ефектами, насамперед розвитком гіпокальціємії та пов'язаних із нею проявів. Водночас статистично значущого підвищення частоти серйозних побічних явищ або частоти припинення лікування через побічні явища не встановлено.

З огляду на вищезазначене, результати двох рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, представлених в публікації Block G.A. et al., 2017, свідчать про перевагу етелкальцетиду порівняно з плацебо щодо біохімічного контролю ВГПТ, насамперед зниження рівня ПТГ. Однак наявні дані не дають змоги оцінити вплив етелкальцетиду на довгострокові клінічно значущі результати. Водночас обсерваційні дані свідчать про асоціацію високих рівнів ПТГ із підвищеним ризиком несприятливих клінічних наслідків у пацієнтів з ВГПТ. Профіль безпеки етелкальцетиду характеризувався вищою загальною частотою побічних явищ порівняно з плацебо, зокрема гіпокальціємії та пов'язаних із нею проявів. Водночас частота серйозних побічних явищ і припинення лікування через побічні явища була подібною між групами.

Лікарський засіб етелкальцетид не включений до **24 випуску Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року** (WHO Model List of Essential Medicines).⁴¹

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України етелкальцетид відсутній у **Державному формулярі лікарських засобів**, затвердженому наказом МОЗ України від 27 липня 2026 № 1021 «Про затвердження вісімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».⁴²

У **реєстрі медико-технологічних документів** зі стандартизації медичної допомоги станом на дату висновку наявний Уніфікований клінічний протокол

⁴¹ WHO Model List of Essential Medicines, <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

⁴² https://moz.gov.ua/storage/uploads/9a532cd0-2395-4782-914f-49d7307bfe24/dn_1021_27072026_dod.pdf

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, в якому відсутня рекомендація щодо застосування кальциміметиків, зокрема етелкальцетиду.⁴³

Відповідно до клінічного протоколу лікування порушень фосфорно-кальцієвого обміну у пацієнтів із ХХН V стадії, які перебувають на гемодіалізі, включає дієтичне обмеження фосфору, застосування фосфатзв'язувальних засобів, препаратів вітаміну D та кальцію за показаннями, регулярний моніторинг рівнів кальцію, фосфору і ПТГ, а також, за необхідності, збільшення тривалості діалітичних сесій.

При аденомі паращитоподібної залози показана субтотальна паратиреоїдектомія.

Призначення активних форм вітаміну D здійснюється залежно від рівня та динаміки ПТГ.

При ХХН V стадії у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, лікувальні підходи повинні базуватися на оцінці тенденції всіх показників порушень мінерального і кісткового обміну, а не на одноразовому лабораторному вимірюванні.

У досьє наведені міжнародні клінічні настанови та **настанови наукових товариств іноземних країн** щодо лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок та мінерально-кістковими порушеннями.

1. Оновлена клінічна настанова KDIGO 2017 щодо діагностики, оцінки, профілактики та лікування мінерально-кісткових порушень при хронічній хворобі нирок (KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder)⁴⁴

Пацієнтам із ХХН G5D, які потребують терапії для зниження рівня ПТГ, рекомендовано застосовувати кальциміметики, кальцитріол, аналоги вітаміну D або комбінацію кальциміметиків із кальцитріолом чи аналогами вітаміну D.

Рекомендовано підтримувати рівень інтактного ПТГ приблизно в межах 2–9 верхніх меж норми методу визначення, а виражені зміни його рівня в динаміці є підставою для початку або корекції терапії.

При тяжкому ВГПТ, резистентному до медикаментозного лікування, рекомендовано проведення паратиреоїдектомії.

2. Клінічний протокол і терапевтичні рекомендації щодо лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, Бразилія, 2013 (Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease)⁴⁵

Пацієнтам із рівнем інтактного ПТГ понад 300 пг/мл рекомендовано призначення кальциміметика після корекції або за умови контролю рівнів кальцію та фосфору.

⁴³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_89_ykpm23.pdf

⁴⁴ <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2026/04/KDIGO-2017-CKD-MBD-Guideline.pdf>

⁴⁵ <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130050>

Застосування цинакальцету рекомендовано при стійкому ВГПТ, персистуючому порушенні показників кальцію та/або фосфору, а також пацієнтам, яким хірургічне лікування протипоказане через високий серцево-судинний ризик.

3. Клінічна практична настанова щодо мінерально-кісткових порушень при хронічній хворобі нирок у Китаї, 2019 (Clinical Practice Guideline of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder in China)⁴⁶

Пацієнтам із ХХН G5D, які потребують терапії для зниження рівня ПТГ, рекомендовано застосовувати кальциміметики, кальцитріол, аналоги вітаміну D або комбінацію кальциміметиків із кальцитріолом чи аналогами вітаміну D.

Отже, згідно з даними міжнародних клінічних настанов та рекомендацій, уповноважений орган зазначає наступне. У пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі, медикаментозна терапія спрямована на контроль рівня ПТГ, кальцію та фосфору. У сучасних міжнародних рекомендаціях кальциміметики розглядаються як один із рекомендованих варіантів лікування пацієнтів, які потребують зниження рівня ПТГ, поряд із кальцитріолом, аналогами вітаміну D або їх комбінацією. Вибір терапії здійснюється індивідуально з урахуванням рівнів ПТГ, кальцію та фосфору, а при тяжкому ВГПТ, резистентному до медикаментозного лікування, рекомендовано розглядати проведення паратиреоїдектомії.

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

Ефективність витрат застосування етелкальцетиду для лікування ВГПТ у дорослих пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком заявником у досьє була оцінена із застосуванням методів “витрати-ефективність” (англ. cost-effectiveness) та “витрати-користь” (англ. cost-utility), в яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування етелкальцетиду. Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” був обґрунтований заявником визначеною різницею в частці пацієнтів, у яких відбулося зниження рівня концентрації ПТГ в сироватці крові >30% від початкового рівня впродовж 20–27 тижнів при застосуванні етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком (Block et al., 2017),⁴⁷ що опосередковано впливає на показники смертності, частоту серцево-судинних подій та переломів у пацієнтів з ХХН із ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі.^{48,49,50} Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” як окремого виду аналізу “витрати-ефективність”

⁴⁶https://doi.org/10.1159/000500053?urlappend=%3Futm_source%3Dresearchgate.net%26utm_medium%3Darticle

⁴⁷ Block G.A., Bushinsky D.A., Cunningham J, et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. JAMA. 2017; 317 (2): 146–155.

⁴⁸ Wei Y., Lin J., Yang F. et al. Risk factors associated with secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. Exp Ther Med. 2016 Aug; 12 (2): 1206–1212. doi: 10.3892/etm.2016.3438.

⁴⁹ Muppidi V., Meegada S.R., Rehman A. Secondary Hyperparathyroidism. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557822/>.

⁵⁰ Alem A.M., Sherrard D.J., Gillen D.L. et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2000 Jul; 58 (1): 396–9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00178.x.

обґрунтований визначеними у літературі показниками корисності станів здоров'я “Після серцево-судинних подій”, “Після перелому”, “Паратиреоїдектомія” у пацієнтів з ХХН, які перебувають на гемодіалізі.

Для оцінки економічної ефективності застосування етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком у пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі, заявником була розроблена модель Маркова. Оскільки відсутні дослідження, які б оцінювали вплив етелкальцетиду на клінічні події, використані для моделювання, вхідні дані щодо ефективності застосування етелкальцетиду і плацебо для лікування ВГПТ у хворих на ХХН, які перебувають на гемодіалізі, що використані в моделі Маркова, були перенесені заявником з опублікованого аналізу ефективності витрат застосування етелкальцетиду порівняно з цинакальцетом (публікація Stollenwerk et al., 2018). В свою чергу, в публікації Stollenwerk et al., 2018 показники відношення ризиків (HR) для серцево-судинних подій, переломів, паратиреоїдектомії та смертності були отримані розрахунковим шляхом на основі результатів дослідження EVOLVE, в якому вивчали вплив іншого кальциміметика цинакальцету на віддалені наслідки у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

Зважаючи на те, що у прямому порівняльному дослідженні NCT1896232⁵¹ етелкальцетид показав більшу ефективність у досягненні зниження рівня ПТГ порівняно з цинакальцетом, авторами публікації Stollenwerk et al., 2018 було зроблено припущення, що ця перевага також призводить до переваги у зниженні частоти смертності, серцево-судинних подій, переломів та паратиреоїдектомії, які продемонстровані цинакальцетом у дослідженні EVOLVE. Відповідно до цього в опублікованому аналізі ефективності витрат застосування етелкальцетиду порівняно з цинакальцетом (Stollenwerk et al., 2018) було проведено екстраполяцію показників ризику виникнення подій із цинакальцету на етелкальцетид із використанням плацебо як референтного значення.

В той же час, уповноважений орган зазначає, що в дослідженні EVOLVE, в якому період спостереження за пацієнтами становив до 64 місяців, у первинному нескоригованому аналізі за принципом ІТТ застосування цинакальцету порівняно з плацебо не призвело до статистично значущого зниження ризику смерті від усіх причин або першої нефатальної серцево-судинної події (інфаркту міокарда, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії, серцевої недостатності або периферичної судинної події) – HR 0,93; 95% CI 0,85–1,02; $p=0,11$, смерті від усіх причин – HR 0,94; 95% CI 0,85–1,04; $p=0,25$, серцево-судинної смерті – HR 0,92; 95% CI 0,80–1,07; $p=0,28$, та переломів – HR 0,89; 95% CI 0,75–1,07. Водночас при застосуванні цинакальцету порівняно з плацебо спостерігалось зниження ризику проведення паратиреоїдектомії – HR 0,44; 95% CI 0,36–0,54).

Дослідниками також було проведено заздалегідь спланований аналіз з відстроченим цензуруванням (англ. lag-censoring analysis), в якому дані цензурувалися

⁵¹ Block G.A., Bushinsky D.A., Cheng S., et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. JAMA. 2017; 317 (2): 156–164.

через 6 місяців після припинення пацієнтами прийому досліджуваного лікарського засобу. До причин припинення прийому досліджуваного лікування до досягнення кінцевої точки, які враховували в цьому аналізі, належали трансплантація нирки, паратиреоїдектомія та початок прийому комерційно доступного цинакальцету. Шестимісячний період було обрано, оскільки очікувалося, що вплив змін мінерального обміну на позаскелетну кальцифікацію може зберігатися протягом цього часу. За результатами цього аналізу показник HR для первинної комбінованої кінцевої точки – смерті від усіх причин або першої нефатальної серцево-судинної події – становив 0,85 (95% CI 0,76–0,95; $p=0,003$) при застосуванні цинакальцету порівняно з плацебо.

Водночас результати аналізу з відстроченим цензуруванням слід інтерпретувати з обережністю. Хоча цей аналіз базувався на рандомізованих групах, цензурування залежно від припинення лікування може призводити до інформаційного упередження, якщо ймовірність припинення лікування та подальшого цензурування пов'язана з ризиком настання досліджуваної кінцевої точки. Тому результати аналізу з відстроченим цензуруванням слід розглядати як додаткові, а не як заміну результатів первинного ІТТ-аналізу.

Саме результати аналізу з відстроченим цензуруванням дослідження EVOLVE були використані Stollenwerk et al. 2018 для моделювання довгострокових клінічних наслідків (загальної смертності, нефатальних серцево-судинних подій, переломів та паратиреоїдектомії), оскільки ці результати найбільше відповідали структурі моделі, в якій розрізняють періоди перебування пацієнтів на лікуванні та після його припинення. Як аналіз чутливості автори окремо застосували підхід на основі ІТТ. Використання ІТТ-підходу в аналізі чутливості дозволяє оцінити вплив вибору результатів за аналізом з відстроченим цензуруванням на результати моделювання, що є важливим з огляду на потенційний ризик зміщення, пов'язаний із цензуруванням після припинення лікування, а також відсутність статистично значущого зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки в первинному нескоригованому ІТТ-аналізі EVOLVE – HR 0,93; 95% CI 0,85–1,02; $p=0,11$.

Зазначаємо, що заявником при проведенні аналізу ефективності витрат було використано показники відношення ризиків (HR), отримані за результатами аналізу з цензуруванням через 6 місяців після припинення застосування досліджуваного лікування, а не показники відношення ризиків, отримані в аналізі за наміром лікувати (англ. intention-to-treat, ІТТ). На запит уповноваженого органу заявником не було надано додатковий аналіз ефективності витрат на основі даних для ІТТ-популяції з огляду на відсутність показників відношення ризиків для цієї популяції у публікації Stollenwerk et al., 2018.

Розроблена модель Маркова дозволяє прогнозувати розвиток хвороби у шести взаємовиключних станах: “Без подій”, “Після перелому”, “Після серцево-судинних подій”, “Після перелому, серцево-судинної події”, “Паратиреоїдектомія” і “Смерть”. Всі пацієнти в межах моделі починають рух зі стану “Без подій”. Впродовж симуляції пацієнти можуть зазнати серцево-судинних подій, переломів і паратиреоїдектомії як

наслідків хвороби, або можуть померти. У кожному із циклів у пацієнта є ймовірність залишитись у поточному стані або перейти в один із таких станів, як “Після перелому”, “Після серцево-судинної події”, “Після перелому, серцево-судинної події”, “Паратиреоїдектомія” чи потрапити до стану “Смерть”. У станах “Після перелому”, “Після серцево-судинної події” “Після перелому, серцево-судинної події” пацієнт може зазнати повторної події. Модель передбачає припинення застосування етелкальцетиду через побічні реакції, а після припинення застосування етелкальцетиду пацієнт зазнаватиме ризику серцево-судинних подій, переломів і паратиреоїдектомії, які визначені для відсутності терапії кальциміметиком. Стан “Паратиреоїдектомія” був змодельований, оскільки це хірургічне втручання може спричинити значні витрати та короточасні наслідки для здоров’я. Після проведення паратиреоїдектомії пацієнт не потребує застосування етелкальцетиду. У категорію “Смерть” включені всі пацієнти, які померли через загальні природні причини і ХХН.

Тривалість циклу моделі Маркова становить 3 місяці і відповідає тривалості лікування основних станів моделі “Після серцево-судинних подій”, “Після перелому”, “Паратиреоїдектомія”. Часовий горизонт моделі становить 20 років (до 73-річного віку або до настання смерті). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати. Корекцію напівциклу (англ. half-cycle correction) до витрат і результатів не застосовували, оскільки тривалість циклу моделі становила <6 місяців, кількість циклів моделі <200.

Результати фармакоеконімічного аналізу застосування етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком за даними заявника наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати фармакоеконімічного аналізу застосування етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: етелкальцетид. Компаратор: плацебо (відсутність терапії кальциміметиком). Модель Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти обох статей із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі. Фармакоеконімічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров’я (платника у сфері охорони здоров’я). Часовий горизонт моделювання становить 20 років (до 73-річного віку або до настання смерті). Часовий горизонт обґрунтований тим, що очікувана тривалість життя пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, становить 3–5 років і не перевищує 20 років та з огляду на середній вік пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі в Україні (53 роки – за

		даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок за 2020 рік). ^{52,53,54,55}
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3 %.
		Дані щодо ефективності: - дослідження А (NCT0178584) та дослідження В (NCT01788046) (<i>Block et al., 2017</i>) – зниження рівня концентрації ПТГ в сироватці крові >30% від початкового рівня 20–27 тижнів; - публікація <i>Stollenwerk et al., 2018</i> – показники відношення ризиків (HR) для серцево-судинних подій, загальної смертності, переломів та паратиреоїдектомії, в якій, в свою чергу, ці показники ефективності були отримані шляхом екстраполяції показників HR для даних типів подій іншого кальциміметіку цинакальцету (дослідження EVOLVE).^{56,57} Дані щодо безпеки: заявником були агреговані дані щодо побічних реакцій з інструкції для медичного застосування, а також з плацебо-контрольованого дослідження застосування етелкальцетиду порівняно з плацебо (<i>Block et al., 2019</i>).⁵⁸ Дані щодо корисності: публікація результатів фармакоекономічного аналізу <i>Stollenwerk et al., 2018</i>. За результатами економічної оцінки у межах 20-річного часового горизонту, враховуючи дисконтування, розраховані показники ефективності LYG та QALY, які становлять (на 1 пацієнта): - для етелкальцетиду – 6,544 LYG та 4,316 QALY; - для відсутності терапії кальциміметиком – 5,393 LYG та 3,580 QALY, тобто застосування етелкальцетиду для лікування ВГПТ у дорослих пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, забезпечує додаткові 1,150 LYG та 0,736 QALY, порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком.
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: - витрати на курс терапії лікарським засобом етелкальцетид; - витрати на медичні послуги для введення лікарського засобу етелкальцетид; - витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення;

⁵² Stokes J.B. Consequences of frequent hemodialysis: comparison to conventional hemodialysis and transplantation. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2011; 122: 124–36.

⁵³ Renal Fellow Network. What are Survival Rates for Patients on Dialysis? September 19, 2018. <https://www.renalfellow.org/2018/09/19/what-are-survival-rates-for-dialysis-patients/>.

⁵⁴ Ahbap E., Hasbal N.B., Sevinc M. et al. Factors Associated with Long-Term Survival in Maintenance Hemodialysis Patients: A 5-Year Prospective Follow-Up Study. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2022 Sep 22; 56 (3): 414–420. doi: 10.14744/SEMB.2022.76983.

⁵⁵ Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів із гострим пошкодженням нирок: 2020 рік / уклад. Н.І. Козлюк, О.О. Разважасва; Державна установа “Інститут нефрології НАМН України”; гол. ред. М.О. Колесник. – К., 2021 – 180 с.

⁵⁶ Stollenwerk B., Iannazzo S., Akehurst R. et al. A Decision-Analytic Model to Assess the Cost-Effectiveness of Etelcalcetide vs. Cinacalcet. Pharmacoeconomics 36, 603–612 (2018).

⁵⁷ Belozeroff V., Chertow G.M., Graham C.N. et al. Economic evaluation of cinacalcet in the United States: the EVOLVE trial. Value Health. 2015; 18 (8): 1079–87.

⁵⁸ Block G.A., Chertow G.M., Sullivan J.T. et al. An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. PLoS One. 2019 Mar 15; 14 (3): e0213774.

	- витрати на лікування серцево-судинних подій; - витрати на лікування перелому; - витрати на проведення паратиреоїдектомії. Непрямі витрати в аналіз включені не були. Джерелом цін на лікарські засоби та медичні вироби слугував Національний каталог цін⁵⁹ та електронна платформа публічних і державних закупівель Prozorro. Розрахунок вартості медичних послуг для лікування побічних реакцій, а також серцево-судинних подій, перелому та паратиреоїдектомії у межах змодельованого аналізу проводили за тарифами НСЗУ відповідно до програми медичних гарантій на 2025 р.⁶⁰ Задекларована гранична оптово-відпускна ціна на лікарський засіб етелкальцетид (торговельна назва ПАРСАБІВ®, виробник Амджен Європа Б.В., Нідерланди, розчин для ін'єкції, 5 мг/мл, по 0,5 мл (2,5 мг) у флаконі, по 6 флаконів у картонній коробці) в Національному каталозі цін станом на 02.07.2025 р. становила 3 515,04 грн. Для проведення фармакоекономічного аналізу за базову ціну етелкальцетиду була прийнята задекларована оптово-відпускна ціна на препарат ПАРСАБІВ®, яка з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 8%⁶¹ і податку на додану вартість 7%⁶² становила 4 061,98 грн за упаковку 2,5 мг № 6. Додатково зазначаємо, що згідно з актуальним на дату висновку Національним каталогом цін, задекларована гранична оптово-відпускна ціна на лікарський засіб етелкальцетид (торговельна назва ПАРСАБІВ®, виробник Амджен Європа Б.В., Нідерланди, розчин для ін'єкції, 5 мг/мл, по 0,5 мл (2,5 мг) у флаконі, по 6 флаконів у картонній коробці) становить 3 956,28 грн (наказ МОЗ від 26.03.2026 № 392). Вартість лікарських засобів при застосуванні етелкальцетиду у пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі, на 1 пацієнта складають: - на 1 цикл (3 міс.): перший цикл – 71 356,66 грн, наступні цикли – 79 480,62 грн; - на 1 рік: перший рік – 309 798,53 грн, наступні роки – 317 922, 49 грн. Загальні витрати при застосуванні етелкальцетиду для зазначеної вище категорії пацієнтів (поза умовами моделювання) з урахуванням вартості медичних виробів та витрат на лікування побічних реакцій на 1 пацієнта у перший рік лікування складають 312 974,32 грн, а при відсутності терапії кальциміметиком – 1 394,94 грн. Витрати за результатами моделювання: сукупні витрати на заявлену медичну технологію на 1 пацієнта на горизонт моделювання 20 років із дисконтуванням 3% становлять: - при застосуванні етелкальцетиду – 2 033 701,36 грн;
--	---

⁵⁹ <https://moz.gov.ua/uk/nacionalnij-katalog-cin>

⁶⁰ Постанова Кабінету Міністрів України № 1503 від 24.12.2024 р. “Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2025 році”. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1503-2024-p#Text>.

⁶¹ Постанова Кабінету Міністрів України від 17.10.2008 р. № 955 “Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби”. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/955-2008-p#Text>

⁶² Податковий Кодекс України від 02.12.2010 р. № 2755-VI. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2755-17#Text>

		- при відсутності терапії кальциміметиком – 83 575,14 грн. Різниця витрат становить: 1 950 126,22 грн.
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: - 1 695 143,47 грн / LYG; - 2 649 533,97 грн / QALY.
		Аналіз чутливості Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною вхідних параметрів, таких як витрати на лікарський засіб, медичні виробни, медичні послуги, частота виникнення побічних реакцій, базові характеристики пацієнта, ставка дисконтування на +/-20% та зміною частоти подій, показників корисності й зменшення корисності, HR, загальної смертності у межах довірчого інтервалу. Параметрами, що мали найбільший вплив на інкрементальний показник ефективності витрат ICER, є разова доза та вартість етелкальцетиду, HR (смерть від усіх причин, серцево-судинна подія, паратиреоїдектомія, перелом) та часовий горизонт. За висновками заявника, результати аналізу чутливості підтверджують обґрунтованість висновків фармакоекономічного моделювання та демонструють стійкість результатів до потенційної невизначеності ключових параметрів. Коливання вказаних параметрів у межах визначених діапазонів не змінює висновку економічної оцінки щодо співвідношення “витрати-ефективність”. Технологія використання лікарського засобу етелкальцетид для лікування ВГПТ у дорослих хворих на ХХН, які перебувають на гемодіалізі, залишається більш витратною та одночасно більш ефективною за показником QALY порівняно із відсутністю терапії кальциміметиком при коливаннях вхідних параметрів моделі. <i>За результатами проведеного заявником однофакторного аналізу чутливості показник ICER коливається від 1 764 499,76 грн/QALY до 5 940 716,63 грн/QALY, тобто витрати залишаються неефективними.</i>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	При побудові моделі заявником було зроблено такі припущення: 1. Як в групі етелкальцетиду, так і в групі відсутності терапії кальциміметиком для лікування ВГПТ застосовують стандартне лікування, яке може включати фосфор-зв'язувальні лікарські засоби, вітамін D тощо, проте з огляду на визначену перспективу державного бюджету, за кошти якого вказані препарати не закуповуються, їх вартість не була врахована в аналізі витрат. 2. Ймовірності переходів у стан “Смерть” були розглянуті з урахуванням підвищеного ризику смертності пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, при цьому вікові коефіцієнти смертності для загального населення в Україні були визначені як референтні значення. 3. На період госпіталізації пацієнта через серцево-судинні події або перелом застосування етелкальцетиду у хворих на ХХН, які перебувають на гемодіалізі, не припиняється. 4. Лікування серцево-судинної події, перелому відбувається в умовах стаціонару, оскільки пацієнти із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, мають високий ризик ускладнень.

		5. Припинення застосування етелкальцетиду через побічні реакції відбувається лише в перший рік лікування, оскільки даних щодо припинення лікування в наступні роки бракує. 6. Корисність в стані “Після перелому, серцево-судинної події” визначається шляхом врахування максимального значення зменшення корисності для станів “Після перелому” та “Після серцево-судинної події”. Обмеження проведеного фармакоеконічного аналізу: 1. Основним обмеженням клінічних досліджень застосування етелкальцетиду та плацебо у пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі, було їх зосередження на зниженні рівня ПТГ, тобто на сурогатній кінцевій точці. 2. Офіційних даних щодо вікового і статевого розподілу та кількості хворих із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі, в Україні немає. Крім того, використання даних обсерваційного дослідження щодо смертності пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, були виправдані відсутністю локальних статистичних даних щодо вікової і статеві структури смертності у таких пацієнтів; 3. У фармакоеконічному аналізі були використані показники корисності для станів здоров’я із доступних опублікованих досліджень, присвячених оцінці якості життя пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, враховуючи відсутність національних тарифних наборів/таблиць для України.
--	--	---

Отже, за результатами розрахунків заявника застосування лікарського засобу етелкальцетид для лікування ВГПТ у дорослих пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, враховуючи дисконтування, забезпечує додаткові 1,151 LYG та 0,736 QALY, порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком, а додаткові витрати при цьому становлять 1 950 126,22 грн.

Згідно з фармакоеконічною моделлю заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні лікарського засобу етелкальцетид порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком становить 1 695 143,47 грн за один додатково набутий LYG та 2 649 533,97 грн за один додатково набутий QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.⁶³

Зазначаємо, що на запит уповноваженого органу з огляду на те, що відповідно до моделі заявника застосування технології етелкальцетид забезпечує пацієнту додані роки життя, що в свою чергу може призвести до збільшення витрат на гемодіаліз, заявником був наданий додатковий сценарій змодельованих витрат, які

63 <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

включали в себе витрати на гемодіаліз, як для заявленої технології, так і для компаратора. За даного сценарію показник ефективності витрат ICER становить 2 664 993,06 грн за один додатково набутий QALY. Таким чином урахуванням витрат на гемодіаліз не значно збільшує загальні витрати на популяцію пацієнтів та не змінює якісну характеристику ефективності витрат – витрати на технологію етелкальцетид відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні залишаються неефективними.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. Оскільки в прямих порівняльних дослідженнях етелкальцетиду та плацебо (Block G.A. et al., 2017) клінічно значущі кінцеві точки, які були використані для моделювання (серцево-судинні події, загальна смертність, переломи та паратиреоїдектomia), не оцінювались, усі показники відношення ризиків виникнення цих подій заявником в досьє було перенесено з опублікованої моделі фармакоекономічного аналізу для оцінки ефективності витрат етелкальцетиду порівняно з цинакальцетом (публікація Stollenwerk et al., 2018), в якій показники ризику виникнення подій були екстрапольовані із цинакальцету на етелкальцетид із використанням плацебо як референтного значення. При цьому заявником при проведенні аналізу ефективності витрат було використано показники відношення ризиків (HR), отримані за результатами аналізу з цензуруванням через 6 місяців після припинення застосування досліджуваного лікування, а не показники відношення ризиків, отримані в аналізі за наміром лікувати (англ. intention-to-treat, ITT), пояснюючи це відсутністю даних щодо показників відношення ризиків для цієї популяції у публікації Stollenwerk et al., 2018.

З огляду на це уповноважений орган погоджується, що використання в моделі показників клінічної ефективності, екстрапольованих з дослідження іншого кальциміметика, може бути прийнятним за відсутності досліджень, в яких би вивчались довгострокові ефекти етелкальцетиду. Проте уповноважений орган зазначає, що вплив етелкальцетиду на довгострокові ефекти залишається невизначеним. Крім того, використання для етелкальцетиду показників відношення ризиків (HR), отриманих у дослідженнях цинакальцету, ґрунтується на припущенні щодо зіставності їх впливу на довгострокові клінічно значущі результати. Водночас належність зазначених лікарських засобів до одного фармакологічного класу та їх здатність знижувати рівень ПТГ не є достатньою підставою для підтвердження такого припущення. Наявні прямі порівняльні дані щодо етелкальцетиду та цинакальцету стосуються переважно біохімічних показників,⁶⁴ тоді як достатньо визначених доказів щодо їх порівняльного впливу на смертність, серцево-судинні події

⁶⁴ Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(2):156–164. doi:10.1001/jama.2016.19468

та переломи немає.⁶⁵ Також не виявлено прямих порівняльних даних, які б підтверджували зіставність впливу етелкальцетиду та цинакальцету на необхідність проведення паратиреоїдектомії. Отже, екстраполяція на етелкальцетид показників відношення ризиків (HR) щодо клінічно значущих довгострокових ефектів, отриманих з дослідження цинакальцету, а також використання для аналізу виключно показників HR, отриманих за результатами аналізу з цензуруванням через 6 місяців після припинення застосування досліджуваного лікування, пов'язані з додатковою невизначеністю.

Отже, екстраполяція на етелкальцетид показників відношення ризиків (HR) щодо клінічно значущих довгострокових ефектів, отриманих з дослідження цинакальцету, а також використання для аналізу виключно показників HR,

До того ж слід зазначити, що на основі проведеного заявником аналізу чутливості відношення ризиків виникнення подій (HR), такі як смерть від усіх причин, серцево-судинна подія, паратиреоїдектомія та перелом, визначені як показники, що мали найбільший вплив на інкрементальний показник ефективності витрат ICER (на додаток до ціни та разової дози лікарського засобу), що в свою чергу підтверджує залежність результатів економічного аналізу від екстрапольованих результатів впливу етелкальцетиду на клінічно значущі кінцеві точки.

2. Показники корисності для кожного зі станів здоров'я, використані в фармакоеконічному аналізі для розрахунку QALY, були отримані з дослідження іншого кальциміметика – цинакальцету (EVOLVE). Уповноважений орган провів верифікацію даних щодо наявності показників корисності для заявленого лікарського засобу етелкальцетиду і підтверджує, що літературні дані відносно показників корисності при застосуванні етелкальцетиду відсутні, тому підхід заявника щодо використання показників корисності, визначених з дослідження іншого кальциміметика є прийнятним. Проте слід зазначити, що в дослідженні EVOLVE були визначені показники корисності окремо для таких подій, як інфаркт міокарда, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії, серцева недостатність і периферичні судинні події, тому для стану “серцево-судинна подія”, використаного в моделі, був проведений розрахунок об'єднаної корисності, що створює значну невизначеність, оскільки розрахунковий показник повністю не відображає стан пацієнта, змодельований в даному досьє. Крім того, різні лікарські форми та шляхи введення лікарських засобів етелкальцетид (розчин для ін'єкцій) та цинакальцет (таблетки) може призвести до того, що показники корисності при застосуванні етелкальцетиду будуть відрізнятися від тих, що були отримані при застосуванні цинакальцету. Втім аналіз чутливості, проведений заявником, показав, що показники корисності мають незначний вплив на розрахований інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) і не впливають на якісну оцінку ефективності витрат.

⁶⁵ Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative Effectiveness of Calcimimetic Agents for Secondary Hyperparathyroidism in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3):321–330. doi:10.1053/j.ajkd.2020.02.439.

Отже, за підсумками проведеної оцінки аналізу ефективності витрат уповноваженим органом було встановлено, що витрати на етелкальцетид порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Врахування витрат на гемодіаліз в змодельованих витратах не значно впливає на показник ICER та не змінює якісну характеристику ефективності витрат – витрати залишаються неефективними. Проте на результати аналізу ефективності витрат заявленого лікарського засобу впливає невизначеність щодо впливу етелкальцетиду на клінічно значущі довгострокові ефекти лікування та використання виключно показників відношення ризиків (HR), отриманих за результатами аналізу з відстроченим на 6 місяців цензуруванням.

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком можливе, якщо ціна на лікарський засіб етелкальцетид буде знижена не менше ніж на 74,02% від заявленої цінової пропозиції до рівня 913,21 грн (без ПДВ) за упаковку етелкальцетиду, розчин для ін'єкції, 5 мг/мл, по 0,5 мл (2,5 мг) у флаконі, по 6 флаконів у картонній коробці (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн) та не менше ніж на 83,83% від заявленої цінової пропозиції до рівня 568,38 грн (без ПДВ) за упаковку етелкальцетиду, розчин для ін'єкції, 5 мг/мл, по 0,5 мл (2,5 мг) у флаконі, по 6 флаконів у картонній коробці (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування лікарського засобу етелкальцетид для лікування ВГПТ у дорослих пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат з часовим горизонтом 5 років.

Заявником було побудовано сценарій поступового щорічного переходу з відсутності терапії кальциміметиком на етелкальцетид з щорічною часткою заміщення 30%, 50%, 70%, 80%, 100% відповідно. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість пацієнтів, яка впродовж найближчих 5 років потребуватиме застосування етелкальцетиду, становитиме 2 307 пацієнтів у перший рік та 2 376, 2 445, 2 514, 2 583 пацієнтів протягом наступних чотирьох років відповідно.

Заявник в досьє зазначив обмеження аналізу впливу на бюджет:

- оскільки в Україні відсутні офіційні дані щодо кількості хворих на ХХН із ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі, та потребують застосування кальциміметиків,

зокрема етелкальцетиду, а локальний 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” не надає рекомендацій щодо застосування кальциміметиків, а також не зазначає рівень ПТГ в сироватці крові для початку такого лікування, тому для аналізу впливу на бюджет розмір цільової популяції був розрахований з використанням даних щорічного звіту щодо термінальної стадії хвороби нирок у межах програми Medicare FFS (англ. fee-for-service) у США.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	2 307	2 376	2 445	2 514	2 583
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують медичну технологію відсутність терапії кальциміметиком	2 307	2 376	2 445	2 514	2 583
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати етелкальцетид	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують медичну технологію відсутність терапії кальциміметиком	1 615	1 188	733	503	0

Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати етелкальцетид	692	1 188	1 712	2 011	2 583
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати на медичну технологію порівняння у схемі лікування без втручання, грн	12 031 428,94	17 099 991,42	20 129 810,63	21 482 491,98	21 919 144,27
Новий сценарій – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з заявленим лікарським засобом, грн	214 500 548,46	350 624 256,64	474 870 415,35	516 992 294,37	628 124 997,83
з них – витрати на етелкальцетид, грн	202 684 387,09	335 981 186,28	459 974 828,63	502 287 633,44	615 055 994,99
Вплив на бюджет (додаткові витрати), грн	202 469 119,52	333 524 265,22	454 740 604,72	495 509 802,38	606 205 853,56

За результатами проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету застосування етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком для лікування ВГПТ у дорослих пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, додаткові витрати у разі поступового заміщення технології порівняння новою медичною технологією можуть знаходитись в діапазоні від 202 469 119,52 грн до 606 205 853,56 грн залежно від року прогнозування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2025 році показано, що при впровадженні сценарію поступового переходу цільової популяції пацієнтів на застосування етелкальцетиду протягом 5-річного часового горизонту вплив на бюджет буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу.

Крім того, витрати на етелкальцетид будуть перевищувати рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 195 млн грн у 1,04 – 3,15 разів залежно від року прогнозування.

На запит уповноваженого органу, з огляду на те, що Настановою рекомендовано в кількісному вираженні показати вплив технології на зміну в обсягах надання інших медичних послуг, які фінансуються за рахунок бюджетних коштів, заявником додатково до основного сценарію було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії

кальциміметиком з урахуванням вартості гемодіалізу у складі змодельованих витрат. За результатами цього аналізу додаткові витрати при впровадженні нового сценарію шляхом поступового заміщення технології порівняння новою медичною технологією з урахуванням вартості пакету гемодіалізу можуть знаходитись в діапазоні від 202 575 390,00 грн до 611 878 261,18 грн залежно від року прогнозування.

Отже, додаткові витрати на етелкальцетид у сценарії з урахуванням вартості гемодіалізу є більшими, ніж у основному сценарії, з огляду на те, що заявником в аналізі впливу на показники бюджету використані змодельовані витрати з моделі Маркова. Оскільки відповідно до розрахунків заявника застосування етелкальцетиду забезпечує пацієнту додані роки життя, це в свою чергу призводить до збільшення витрат на гемодіаліз, проте варто зазначити, що вплив етелкальцетиду на довгострокові ефекти, зокрема і на виживаність, залишається невизначеним.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. З огляду на те, що в аналізі впливу на показники бюджету заявником використані змодельовані витрати з моделі Маркова, всі фактори, які мають вплив на результати аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 висновку, також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету, зокрема невизначеність щодо впливу етелкальцетиду на клінічно значущі довгострокові ефекти лікування, що була екстрапольована заявником з даних іншого кальциміметика.

2. Під час розрахунку кількості пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу заявником було використано показник фактичного застосування кальциміметиків у системі Medicare Fee-for-Service США на рівні 26%. Як зазначено в підпункті 1 пункту 3 уповноважений орган вважає використаний заявником підхід прийнятним для оцінки потреби системи охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі, проте результати верифікаційного аналізу свідчать про варіабельність оцінок частки пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі та потребують застосування кальциміметиків.

З огляду на це, при проведенні аналізу впливу на показники бюджету застосування лікарського засобу етелкальцетид для лікування ВГПТ у дорослих пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, за умови поступового переходу цільової популяції пацієнтів на заявлену медичну технологію кількість пацієнтів, яка впродовж найближчих 5 років потребуватиме застосування етелкальцетиду, може відрізнятися від розрахованої заявником, тобто є орієнтовною. Відповідно, результати аналізу впливу на бюджет слід інтерпретувати з урахуванням невизначеності, пов'язаної з відсутністю національних статистичних даних щодо частки пацієнтів, яким відповідно до клінічних критеріїв показане застосування кальциміметиків.

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що застосування етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком призводить до додаткових витрат у діапазоні від 202 469 119,52 грн до 606 205 853,56 грн залежно від року прогнозування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2025 році показано, що при впровадженні сценарію поступового переходу цільової популяції на застосування етелкальцетиду протягом 5-річного часового горизонту вплив на бюджет буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (195 млн грн) у 1,04 – 3,15 разів залежно від року прогнозування.

Варто зазначити, що урахування вартості пакету гемодіалізу в змодельованих витратах збільшує додаткове навантаження на бюджет, при цьому додаткові витрати на впровадження технології етелкальцетид можуть знаходитись в діапазоні від 202 575 390,00 грн до 611 878 261,18 грн залежно від року прогнозування.

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

Для визначеної у досьє цільової популяції – дорослих пацієнтів обох статей із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі, результати порівняльної оцінки етелкальцетиду представлені заявником порівняно з плацебо (відсутність терапії кальциміметиком). Вибір компаратора є коректним та відповідає рекомендаціям Настанови.

Інформація щодо клінічних переваг етелкальцетиду порівняно з плацебо (відсутність терапії кальциміметиком) ґрунтується на результатах двох багатоцентрових рандомізованих подвійно засліплених плацебо-контрольованих клінічних досліджень III фази (А і В) представлених в публікації *Block et al., 2017*. Порівняльна безпека етелкальцетиду та плацебо (відсутність терапії кальциміметиком) представлена заявником за даними публікації *Block et al., 2019*, у якій наведено об'єднаний аналіз даних з безпеки цих самих двох плацебо-контрольованих досліджень III фази.

Застосування етелкальцетиду порівняно з плацебо (відсутність терапії кальциміметиком) продемонструвало перевагу зі статистично значущою різницею щодо досягнення первинної кінцевої точки – зниження середнього рівня ПТГ понад 30% від вихідного рівня протягом 20–27 тижня. У дослідженні А первинної кінцевої точки досягли 74,0% пацієнтів групи етелкальцетиду та 8,3% пацієнтів групи плацебо; абсолютна різниця між групами становила 65,7% (95% CI 59,4–72,1; $p < 0,001$). У дослідженні В відповідні показники становили 75,3% та 9,6%, а абсолютна різниця між групами – 65,7% (95% CI 59,3–72,1; $p < 0,001$).

Перевагу етелкальцетиду також встановлено щодо досягнення середнього рівня ПТГ ≤ 300 пг/мл. У дослідженні А цього рівня досягли 49,6% пацієнтів групи етелкальцетиду та 5,1% пацієнтів групи плацебо, у дослідженні В – 53,3% та 4,6% відповідно. Отримані результати були узгодженими в обох дослідженнях.

Уповноважений орган зазначає, що встановлена перевага етелкальцетиду стосується біохімічного контролю ВГПТ – зниження рівня ПТГ понад 30%, що є сурогатним лабораторним показником, а клінічну валідацію саме порогу зниження рівня ПТГ на понад 30% не підтверджено. Дослідження не були сплановані для оцінки впливу етелкальцетиду на ризик переломів, серцево-судинних подій, госпіталізації або смертності. Тому результати щодо зниження рівня ПТГ не дають підстав стверджувати про доведену перевагу етелкальцетиду щодо клінічно значущих результатів лікування.

Щодо порівняльної безпеки, за результатами об'єднаного аналізу двох плацебо-контрольованих досліджень загальна частота побічних явищ була вищою у групі етелкальцетиду, ніж у групі плацебо – 91,7% і 79,9% відповідно. Зазначена різниця переважно була зумовлена розвитком гіпокальціємії та пов'язаних із нею проявів. Статистично значущих відмінностей між групами за частотою серйозних побічних явищ та припинення лікування через побічні явища не встановлено.

Таким чином, надана заявником інформація щодо переваги етелкальцетиду над плацебо є коректною в частині покращення біохімічного контролю ВГПТ. Разом із тим встановлена перевага ґрунтується на досягненні сурогатних лабораторних кінцевих точок.

За результатами аналізу ефективності витрат етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком встановлено, що застосування етелкальцетиду має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком для лікування ВГПТ у дорослих пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) при застосуванні лікарського засобу етелкальцетид порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком становить 2 649 533,97 грн на один рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Витрати на етелкальцетид порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні (більше 5 ВВП на душу населення). В додатковому сценарії з урахуванням витрат на гемодіаліз показник ефективності витрат ICER становить 2 664 993,06 грн за один додатково набутий QALY, що не змінює якісну характеристику ефективності витрат – витрати на впровадження технології етелкальцетид залишаються неефективними.

Проте при інтерпретації результатів аналізу економічної оцінки слід враховувати, що для моделювання були використані екстрапольовані дані клінічної ефективності з дослідження іншого кальциміметика – цинакальцета, оскільки докази впливу етелкальцетиду на клінічно значущі довгострокові ефекти лікування на даний час відсутні. Отже, екстраполяція даних та використання при цьому показників

відношення ризиків, отриманих за результатами аналізу з відстроченим на 6 місяців цензуруванням, накладають певні обмеження на результати фармакоекономічного аналізу і, в свою чергу, зумовлює невизначеність показника ефективності витрат етелкальцетиду.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком було встановлено, що застосування етелкальцетиду є більш витратним порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком. Додатковий вплив на бюджет при поступовому переході на застосування етелкальцетиду протягом 5 років аналізу може коливатися у межах від 202 469 119,52 грн до 606 205 853,56 грн залежно від року прогнозування. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні вплив на бюджет буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності (195 млн грн) у 1,04 – 3,15 разів залежно від року прогнозування.

Проте витрати на етелкальцетид в реальній клінічній практиці можуть відрізнятися від розрахованих заявником з огляду на те, що наведена в досьє потреба у заявленому лікарському засобі є орієнтовною, а також враховуючи фактори, які мають вплив на результати аналізу ефективності витрат.

3¹. Рівень доданої клінічної користі заявленого лікарського засобу визначається уповноваженим органом для показання, за яким подано заяву, з урахуванням: клінічної значущості результатів для здоров'я, величини відносного ефекту, профілю безпеки та оцінки якості доказових даних.

Додану клінічну користь етелкальцетиду для лікування дорослих пацієнтів із вторинним гіперпаратиреозом з хронічною хворобою нирок, які перебувають на гемодіалізі, оцінено з урахуванням таких критеріїв:

- *клінічна значущість результатів для здоров'я*: представлені дослідження не були сплановані для оцінки впливу етелкальцетиду на клінічно значущі результати для здоров'я, зокрема ризик переломів, серцево-судинні події, госпіталізації та смертність, що не дає змоги оцінити клінічну користь етелкальцетиду щодо зазначених результатів. Водночас результати досліджень свідчать про сприятливий вплив етелкальцетиду на біохімічний контроль ВПТГ, насамперед щодо зниження рівня ПТГ. А згідно з результатами обсерваційних досліджень високі рівні ПТГ асоціюються із підвищеним ризиком несприятливих клінічних наслідків;

- *величина відносного ефекту*: оцінка порівняльної клінічної ефективності між заявленою інтервенцією та компаратором щодо зниження рівня ПТГ понад 30 % у дослідженнях А і В представлена за абсолютними показниками. Встановлено статистично значущу перевагу етелкальцетиду порівняно з плацебо щодо досягнення зниження рівня ПТГ понад 30%. У двох незалежних дослідженнях абсолютна різниця

між групами щодо досягнення зниження рівня ПТГ понад 30% становила 65,7% (95% CI 59,4-72,1) у дослідженні А та 65,7 % (95% CI 59,3-72,1) у дослідженні В;

- *профіль безпеки*: застосування етелкальцетиду супроводжувалося вищою загальною частотою побічних явищ порівняно з плацебо, переважно за рахунок розвитку гіпокальціємії та пов'язаних із нею проявів. Водночас статистично значущих відмінностей щодо частоти серйозних побічних явищ або припинення лікування через побічні явища між групами не встановлено;

- *якість доказових даних*: висока, оскільки висновки ґрунтуються на результатах двох багатоцентрових рандомізованих подвійно засліплених плацебо-контрольованих досліджень III фази з високою методологічною якістю та релевантною досліджуваною популяцією.

Таким чином, з урахуванням високої якості доказових даних, вираженого впливу етелкальцетиду на біохімічні показники ВГПТ, але відсутності доказів його переваги щодо клінічно значущих результатів лікування, менш сприятливого профілю безпеки щодо загальної частоти побічних явищ, а також незадоволеної медичної потреби, пов'язаної з обмеженою доступністю кальциміметиків для заявленої цільової популяції, уповноважений орган зазначає, що додана клінічна користь етелкальцетиду порівняно з плацебо відповідає незначному рівню (IV).

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, 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

Відповідно до пп. 1, 2, 3 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 (зі змінами), було проведено державну оцінку медичної технології щодо лікарського засобу етелкальцетид за показанням для лікування ВГПТ у дорослих пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів, до Переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та (або) з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, в тому в тому числі із застосуванням процедур договорів керованого доступу.

За результатами двох багатоцентрових рандомізованих подвійно засліплених плацебо-контрольованих клінічних досліджень III фази (Block G.A. et al., 2017), метою яких було оцінити ефективність та безпеку етелкальцетиду у дорослих пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебували на гемодіалізі, застосування етелкальцетиду порівняно з плацебо забезпечувало статистично значуще збільшення частки пацієнтів, які досягли зниження середнього рівня ПТГ понад 30 % від вихідного рівня: 74,0 % та 75,3 % пацієнтів груп етелкальцетиду порівняно з 8,3 % та 9,6 % пацієнтів груп плацебо відповідно ($p < 0,001$ для обох досліджень). Крім того, застосування етелкальцетиду супроводжувалося збільшенням частки пацієнтів, які досягли середнього рівня ПТГ ≤ 300 пг/мл, а також більш вираженим зниженням рівнів кальцію, фосфору та кальцій-фосфорного добутку порівняно з плацебо. Однак наявні дані не дозволяють безпосередньо зробити висновок про вплив етелкальцетиду на довгострокові клінічно значущі результати лікування. Водночас рівень інтактного ПТГ використовується як сурогатна кінцева точка для оцінки ефективності лікарських засобів за цим показанням, а підвищені рівні ПТГ (понад 600 пг/мл), за даними обсерваційних досліджень, асоціюються з підвищеним ризиком несприятливих клінічних наслідків.

За результатами аналізу безпеки (Block et al., 2019) встановлено, що застосування етелкальцетиду супроводжувалося вищою загальною частотою побічних явищ порівняно з плацебо (91,7 % проти 79,9 %), що переважно було зумовлено очікуваними фармакологічними ефектами, насамперед розвитком гіпокальціємії та пов'язаних із нею проявів. Найпоширенішими побічними явищами були гіпокальціємія, м'язові спазми, діарея, нудота та блювання. Водночас статистично значущого підвищення частоти серйозних побічних явищ або частоти припинення лікування через побічні явища не встановлено. За результатами відкритих продовжених досліджень при тривалому застосуванні етелкальцетиду нових сигналів безпеки не виявлено.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування лікарського засобу етелкальцетид для лікування ВГПТ у дорослих пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі, враховуючи дисконтування, забезпечує додаткові 1,151 LYG та 0,736 QALY, порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком, а додаткові витрати при цьому становлять 1 950 126,22 грн у межах 20-річного часового горизонту. Згідно з фармакоекономічною моделлю заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні лікарського засобу етелкальцетид порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком становить 1 695 143,47 грн за один додатково набутий LYG та 2 649 533,97 грн за один набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Урахування витрат на гемодіаліз в змодельованих витратах не значно впливає на показник ICER

та не змінює якісну характеристику ефективності витрат – витрати залишаються неефективними.

Однак варто врахувати, що вплив етелкальцетиду на клінічно значущі довгострокові ефекти лікування є невизначеним, що накладає певні обмеження на результати фармакоекономічного аналізу і в свою чергу може впливати на показник ефективності витрат етелкальцетиду.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету, проведеного заявником, встановлено, що застосування етелкальцетиду є більш витратним порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком, додатковий вплив на бюджет при поступовому переході на застосування етелкальцетиду протягом п'ятирічного часового горизонту може коливатися у межах від 202 469 119,52 грн до 606 205 853,56 грн залежно від року прогнозування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні встановлено, що у разі переходу на технологію етелкальцетид вплив на бюджет буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 195 млн грн, у 1,04 – 3,15 разів залежно від року прогнозування. Урахування вартості пакету гемодіалізу в аналізі впливу на показники бюджету не значно впливає на якісну оцінку ступеня впливу на показники бюджету. Проте витрати на етелкальцетид в реальній клінічній практиці можуть відрізнятися від розрахованих заявником з огляду на те, що наведена в дос'є потреба у заявленому лікарському засобі є орієнтовною, а також враховуючи фактори, які мають вплив на результати аналізу ефективності витрат.

Отже, за результатами державної оцінки медичної технології щодо можливості включення лікарського засобу етелкальцетид до Національного переліку основних лікарських засобів, а також до Переліку лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та (або) з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, в тому в тому числі із застосуванням процедур договорів керованого доступу.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

За результатами двох багатоцентрових рандомізованих подвійно засліплених плацебо-контрольованих клінічних досліджень III фази (Block G.A. et al., 2017), у яких оцінювали ефективність та безпеку етелкальцетиду порівняно з плацебо у дорослих пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебували на гемодіалізі, застосування етелкальцетиду забезпечувало статистично значуще збільшення частки пацієнтів, які досягли зниження рівня ПТГ понад 30 % від вихідного рівня, а також більш виражене зниження рівнів кальцію, фосфору та кальцій-фосфорного добутку порівняно з плацебо. Дані щодо довгострокових клінічних наслідків, таких як ризик переломів, серцево-судинні події або смертність відсутні.

Безпека застосування лікарського засобу

За результатами аналізу безпеки встановлено, що застосування етелкальцетиду характеризувалося вищою загальною частотою побічних явищ порівняно з плацебо, що переважно було зумовлено розвитком гіпокальціємії та пов'язаних із нею проявів. Водночас статистично значущих відмінностей між групами щодо частоти серйозних побічних явищ або припинення лікування через побічні явища не встановлено.

Результати ефективності витрат на лікарський засіб відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат

Результати аналізу ефективності витрат застосування етелкальцетиду порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком свідчать про те, що витрати на заявлену медичну технологію є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER (2 649 533,97 грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Урахування витрат на гемодіаліз в змодельованих витратах не значно впливає на показник ICER та не змінює якісну характеристику ефективності витрат – витрати залишаються неефективними.

Однак варто врахувати, що вплив етелкальцетиду на клінічно значущі довгострокові ефекти лікування є невизначеним, що накладає певні обмеження на результати фармакоекономічного аналізу і в свою чергу зумовлює невизначеність показника ефективності витрат етелкальцетиду.

Результати аналізу впливу на показники бюджету, витрати на заявлений лікарський засіб та порівняння із рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб

За результатами аналізу впливу на показники бюджету, проведеного заявником, встановлено, що застосування етелкальцетиду є більш витратним порівняно з відсутністю терапії кальциміметиком, додатковий вплив на бюджет при поступовому переході на застосування етелкальцетиду протягом п'ятирічного часового горизонту може коливатися у межах від 202 469 119,52 грн до 606 205 853,56 грн залежно від року прогнозування.

Вплив на бюджет при переході на технологію етелкальцетид відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський буде великим (більше 109 млн грн) у всі роки аналізу та перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 195 млн грн, у 1,04 – 3,15 разів залежно від року прогнозування. Урахування вартості пакету гемодіалізу в аналізі впливу на показники бюджету не значно впливає на якісну оцінку ступеня впливу на показники бюджету. Проте витрати на етелкальцетид в реальній клінічній практиці можуть відрізнятися від розрахованих заявником з огляду на те, що наведена в досьє потреба у заявленому лікарському засобі є орієнтовною, а також враховуючи фактори, які мають вплив на результати аналізу ефективності витрат.

Якість доказових даних

Якість доказових даних, отриманих у багатоцентрових рандомізованих подвійно засліплених плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях III фази (Block G.A. et al., 2017), оцінена як висока. Однак, варто зазначити, що при фармакоекономічному аналізі використано інші дані, зокрема з публікації Stollenwerk et al., 2018, отримані шляхом екстраполяції результатів щодо загальної смертності, серцево-судинних подій, переломів та паратиреоїдектомії з дослідження EVOLVE для цинакальцету.

Організаційні критерії

З організаційної точки зору включення лікарського засобу етелкальцетид до відповідних переліків не потребуватиме суттєвих змін в організації надання медичної допомоги дорослим пацієнтам із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі. Заявлений лікарський засіб вводиться внутрішньовенно після завершення сеансу гемодіалізу, що відповідає чинній практиці ведення цієї категорії пацієнтів. Призначення етелкальцетиду не потребує впровадження додаткових організаційних заходів, а необхідний клініко-лабораторний моніторинг передбачений чинною практикою ведення пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання (поширеність, захворюваність та смертність в Україні)

В Україні відсутні офіційні статистичні дані щодо поширеності ВГПТ серед дорослих пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі. За оцінками заявника, цільова популяція дорослих пацієнтів із ХХН та ВГПТ, які перебувають на гемодіалізі та можуть потребувати лікування етелкальцетидом, становитиме 2307 осіб у 2026 році з поступовим збільшенням до 2583 осіб у 2030 році. За результатами опитування клінічних фахівців встановлено, що оцінка частки пацієнтів, які потребують лікування кальциміметиками, орієнтовно становить 25–80 %. Отримані результати свідчать про варіабельність оцінок зазначеного показника, у зв'язку з чим розрахована заявником потреба є орієнтовною.

Таким чином, встановлено суттєве покращення біохімічних показників вторинного гіперпаратиреозу, зокрема зниження рівня ПТГ, при застосуванні заявленого лікарського засобу порівняно з відсутністю лікування кальциміметиком, прийнятний профіль безпеки та наявність незадоволеної клінічної потреби у лікуванні дорослих пацієнтів із ВГПТ та ХХН, які перебувають на гемодіалізі. Водночас відсутність доказів впливу заявленого лікарського засобу на довгострокові клінічно значущі результати лікування створює невизначеність при оцінці порівняльної клінічної ефективності та є обмеженням фармакоекономічного аналізу. Додатковими чинниками є незначний рівень доданої клінічної користі, неефективність витрат відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні та великий вплив на бюджет.

З огляду на вищезазначене, включення заявленого лікарського засобу до переліків лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для

виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, рекомендовано за умови:

- застосування процедури договорів керованого доступу з накопичення даних щодо ефективності заявленого лікарського засобу в реальній клінічній практиці шляхом збору, моніторингу клінічно значущих результатів лікування за визначений період з їх подальшим аналізом;

- застосування заявленого лікарського засобу у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок та вторинним гіперпаратиреозом, які перебувають на гемодіалізі, зі стійким підвищенням рівня ПТГ понад 9-кратну верхню межу норми для відповідного методу визначення;

- призначення заявленого лікарського засобу після комплексної оцінки показників мінерального та кісткового обміну та на фоні корекції виявлених порушень із застосуванням препаратів кальцію, фосфатзв'язувальних препаратів, кальцитріолу та/або активних аналогів вітаміну D.

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.