

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Etelkaltsetiid (parsabiv) 2,5mg süstelahus
Taotluse number	1277
Kuupäev	15.05.2018

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses toodud teenuse osutamise näidustus on hästi põhjendatud ja asjakohane ka Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Näidustuse aluseks oleva haiguse iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane, toodud on kogu vajalik informatsioon.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses on esitatud kahe randomiseeritud kontrollitud kliinilise uuringu tulemused.

1. *Block 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. doi:10.1001/jama.2016.19456*

Uuring põhines kahel paralleelsel randomiseeritud kontrollitud uuringul, osales 1023 patsienti, keskmine vanus 58,2 aastat; 60,4% meespatsiendid, 26 nädala jooksul sai 503 patsienti etelkaltsetiidi ning 513 platseebot veenisiseselt.

Uuringu esmane tulemusnäitaja: etelkaltsetiidravi saavate patsientide PTH väheneb 20...27 ravinädalal rohkem kui 30% (ning see on võrdne alternatiiviga (noninferiority, aluseks EVOLVE uuring, kus tsinakaltsetetravi saavate patsientide PTH vähenes kuue kuu jooksul 30% algväärtusest 60% patsientidest). P (noninferiority) <0.001, 10.5% (95% CI, 3.3% to 17.7%) - usaldusintervalli andmed on korrektselt esitatud, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.

- etelkaltsetiidravi saavad patsiendid A (paralleel)uuringus saavutasid PTH 30% vähenemise 20...27 uuringunädalaks 74% juhtudest (platseebogrupis 8,3%), p <0.001, mis on võrdluses -65,7% (95% CI, 59,4% - 72,1%), andmed on korrektselt esitatud, tulemus on statistiliselt ja kliiniliselt oluline
- etelkaltsetiidravi saavad patsiendid B (paralleel)uuringus saavutasid PTH 30% vähenemise 20...27 uuringunädalaks 75,3% juhtudest (platseebogrupis 9,6%), p <0.001, mis on võrdluses -65,7% (95% CI, 59,3% - 72,1%), andmed on korrektselt esitatud, tulemus on statistiliselt ja kliiniliselt oluline

Uuringu teiseseid tulemusnäitajad:

- etelkaltsetiidravi saavad patsiendid A (paralleel)uuringus saavutasid PTH alla 300 pg/mL (SI 31,8 pmol/L) 20...27 uuringunädalaks 49,6% juhtudest (platseebogrupis 5,1%), p <0.001, mis on võrdluses 44.5% (95% CI, 37.8%-51.2%), andmed on korrektselt esitatud, tulemus on statistiliselt ja kliiniliselt oluline
- etelkaltsetiidravi saavad patsiendid B (paralleel)uuringus saavutasid PTH alla 300 pg/mL (SI 31,8 pmol/L) 20...27 uuringunädalaks 53,3% juhtudest (platseebogrupis

4,6%), $p < 0.001$, mis on võrdluses 48.7% (95% CI, 42.1%-55.4%), andmed on korrektselt esitatud, tulemus on statistiliselt ja kliiniliselt oluline

2. **Block 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“.**

Uuringusse kaasati 683 patsienti, kes said hemodialüüsravi ning kelle PTH oli kõrgem kui 500 pg/mL (SI süsteemis ~53 pmol/L); patsientide keskmine vanus oli 54,7 aastat; 56,2% olid meespatsiendid. Uuringus võrreldi veenisest etelkaltsetiidi suukaudselt manustatava platseeboga (343 patsienti) ning suukaudset tsinakaltsetiidi veenisiseselt manustatava platseeboga (340 patsienti) hemodialüüsravi saavatel patsientidel; veenisisesest ravimit manustati kolmel korral nädalas, suukaudset ravimit igapäevaselt 26 uuringunädala vältel.

Uuringu esmane tulemusnäitaja: etelkaltsetiidi saavate patsientide PTH väheneb 20...27 ravinädalal rohkem kui 30% 68,2% patsientidest, mis võrdlusgrupi ehk tsinakaltsetiidi saavate patsientidega on -10,5% (95% CI, -17,5%-(3,5%). P (noninferiority) < 0.001 , P (superiority) 0,04. Andmed on korrektselt esitatud, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.

Fukagawa et al, A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2017 Oct 1;32(10):1723-1730. doi: 10.1093/ndt/gfw408.

III faasi kliiniline uuring, mitme keskuse põhine, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga paralleelrühmaga uuring.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Üle 20-aasta vanused kroonilisel neeruasendusravil olevad Jaapani patsiendid (hemodialüüs kolmel korral nädalas vähemalt 90 päeva) ning kelle iPTH oli 300 pg/mL esimese raviannuse järel 14 päeva jooksul, korrigeeritud kaltsium oli 8,4 mg/dL ning dialüsaadi kaltsiumisisaldus 2,25 mEq/L. Uuringus osales 155 patsienti, kellest 78 said ravi etelkaltsetiidi ja 77 manustati platseebot.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Veenisene etelkaltsetiid, mida manustatud algannuses 5 mg kolmel korral nädalas, annust korrigeeriti neljanädalase intervalliga 12 nädala jooksul (lõppannused 2,5 mg kuni 15 mg)
Võrdlusravi	Platseebo
Uuringu pikkus	12 nädalat
Esmane tulemusnäitaja	iPTH eesmärkväärtuseni jõudmine (<i>Japanese Society for Dialysis Therapy (60–240pg/mL)</i>).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	59% 59.0% (46/78) patsientidest, kes said etelkaltsetiidi vs 1.3% (1/77) patsientidega platseebogrupist jõudsid iPTH eesmärkväärtuseni. Erinevus 60.0% [95% (CI): 49.7– 70.4%],

	P<0.0001
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	iPTH vähenemine 30% baasväärtusest
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Etelkatsediidravi saavatest patsientidest jõudsid eesmärgini 76,9% vs 5,2% platseebogrupiga. P<0.0001 Etelkatsediidravi grupis vähenes seerumi fosfaadisisaldus ning iFGF23, mida platseebogrupis ei täheldatud.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta.

Väga sage ($\geq 1/10$) vere kaltsiumisisalduse langus, lihasspasmid, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus (kõrvaltoimed olid enamasti kerged kuni mõõdukad ja olemuselt mööduvad). Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) hüpokaltseemia, hüperkaleemia, hüpofosfateemia, peavalu, paresteesia, süvenev südamepuudulikkus, QTintervalli pikenemine, hüpotensioon, müalgia.

Nimetatud kõrvaltoimed on kirjeldatud ravimi kodulehel (<http://www.parsabiv.com/>), FDA (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208325Orig1s000Lbledt.pdf), EMC (<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4417/smpc>) infomaterjalides.

Tervishoiuteenuse tõenduspõhiseid andmeid ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta taotluses esitatud ei ole, ravi tulemuslikkuse kliinilised uuringud on taotluses toodud (Block et al, Block et al) ning neid on kirjeldatud käesolevas dokumendis (punkt 3).

Ohutuse kohta avaldatud kliinilisi uuringuid PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>):

1. Yokoyama et al, A Single- and Multiple-Dose, Multicenter Study of Etelcalcetide in Japanese Hemodialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism, *Kidney Int Rep.* 2017 Feb 20;2(4):634-644. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.016

Mitme keskuse põhine randomiseeritud topeltpime uuring, milles osales kokku 18 patsienti: kõrvaltoimetena kirjeldati kodade virvendusarütmiaid, bradükardiaid, supraventrikulaarseid ekstrasüstoleid, hüpübimishäireid, suurenenud seerumi kreatiniinisaldust, leukotsütoosi, lümfopeniaid, vertigot. Iiveldust ega oksendamist uuringupatsientidel ei kirjeldatud. Uuringu ülesehitus ja väike valim ei võimalda teha kliiniliselt olulisi järeldusi.

2. Fukagawa et al, A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Oct 1;32(10):1723-1730. doi: 10.1093/ndt/gfw408.

Etelkatsediidiga seostatud kõrvaltoimeid oli 15 patsiendil (19,2 %, platseebogrupis 3,9%); kõrvaltoime tõttu ravi etelkatsediidiga katkestati kahel juhul – ajuinfarkti (1 patsient) ja lööbe (1 patsient) tõttu. Tõsiseid kõrvaltoimeid ei registreeritud.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses ei ole eraldi välja toodud andmeid maailmapraktika kohta, kuid kajastuvad taotluses toodud uuringutes.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses toodud alternatiivne ravim – tsinakaltseet, mis on suukaudne ravim ja mida gastrointestinaalsete kõrvaltoimete tõttu praktikas kõikide patsientide puhul kasutada ei saa ning seetõttu on etelkaltsetiid kui veenisisene ravim võimaluseks patsiendi ravi parandamiseks ja sekudnaarse hüperparatüreooosi tüsistuste vältimiseks.

Taotluses esitatud andmed tsinakaltseedi kohta on korrektsed.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid. KDIGO on sekundaarse hüperparatüreooosi ravijuhendi välja andnud 2017.A: <http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf> ptk 4.2 viitab uuele parenteraalsele kaltsimimeerikumile (etelkaltsetiidile), kui võimalikule raviviisile, kuid ravijuhendi koostamise hetkel prospektiivseid randomiseeritud kontrollitud uuringuid veel ei ole.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Tegevuse kirjeldus on esitatud asjakohaselt.

Tegemist on hemodialüüsi protseduuri lõpus dialüüsi vereliini manustatava ravimiga, mis lisapersonali ega ruumi ei vaja. Kui dialüüs on lõppenud ja ravim jäi manustamata siis võib ravimit manustada ka intravenooselt.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja – taotluses toodud osutaja - hemodialüüsi teenust osutavad raviasutused on asjakohane, kuna ravim manustatakse hemodialüüsi protseduuri lõpus.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – taotluses toodud päevaravi ja statsionaar on asjakohased

9.3. Raviarve eriala – taotluses on toodud hemodialüüs, mis on kasutuses raviarvel, teenuse osutamise seotud eriala on nefroloogia.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – taotluses toodud kordade arv on loogiline. Kordade arv kujuneb vastavalt patsiendi laboratoorsete analüüside näitudele.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus - taotluses toodud täiendava väljaõppe vajaduse puudumine on asjakohane, sest ravim manustatakse hemodialüüsi õe poolt.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek – taotluses toodud hemodialüüsi teenuse osutaja on asjakohane. Ei vaja lisa-investeeringuid, kõigil võimalikel teenuse osutajatel on valmisolek olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenuse kasutamise kogemus Eestis puudub nagu taotluses toodud.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluse toodud tervishoiuteenuse mahu prognoos on reaalne ja algandmed tõesed.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule – hemodialüüsi seanss, laboriuuringud nagu ka taotluses toodud

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule – samad, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? – tervishoiuteenust mitte, kuid asendab 100% EHK poolt kompenseeritavat ravimit tsinakaltseet.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? – ei ole, nagu taotluse märgitud.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Nagu taotluses märgitud, tarvitavad kroonilise neerupuudulikkusega patsiendid erinevaid soodusravimeid vastavalt tervislikule seisundile. Taotletava teenusega seoses lisaravimeid ega tervishoiuteenuseid ei lisandu.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Nagu taotluses märgitud, tarvitavad kroonilise neerupuudulikkusega patsiendid erinevaid soodusravimeid vastavalt tervislikule seisundile. Alternatiivse raviviisiga ei kaasne otseselt raviviisiga seotud tervishoiuteenuseid.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle – ei oma nagu taotluses märgitud

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Nagu taotluses on toodud, ei ole patsiendi omaosalus põhjendatud. Patsientide suutlikkus tasuda teenuse eest puudub kas osaliselt või täielikult. Hemodialüüsi patsientidel on suur ravimikoormus, lisaks kulud hemodialüüsil käimiseks.

Ravim on suunatud haiguse ravimisele.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus puudub, sest ravi ordineerib nefroloog laboratoorsetele analüüsides alusel.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Nagu taotluses toodud, puudub patsiendi isikupära mõju ravi tulemustele.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nagu taotluses on toodud, osutatakse tervishoiuteenust ainult koos hemodialüüsi teenuse osutamiselega.

Kokkuvõte

Teenust „Etelkaltsetiid (parsabiv) 2,5mg süstelahus“ taotletakse sekundaarse hüperparatüreoosi raviks kroonilise neerupuudulikkusega hemodialüüsiravi saavatel täiskasvanud patsientidel.

Tegemist on patogeneetilise raviga. Alternatiivne ravim on suukaudne tsinakaltseet, millega ravi katkestamist põhjustavad peamised kõrvaltoimed on iiveldus ja oksendamine, mistõttu ravi efektiivsus ei ole tagatud. Teenus on ravijuhendis *KDIGO on sekundaarse hüperparatüreoosi ravijuhendi välja andnud 2017.A: <http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf> ptk 4.2* kajastatud.

Teenus ei vaja spetsiaalseid kohaldamise tingimusi.

17. Kasutatud kirjandus

1. Block 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
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2596294>
2. Geoffrey A. Block, MD; David A. Bushinsky, MD; John Cunningham, DM; Tilman B. Drueke, MD; Markus Ketteler, MD; Reshma Kewalramani, MD; Kevin J. Martin, MB, BCh; T. Christian Mix, MD; Sharon M. Moe, MD; Uptal D. Patel, MD; Justin Silver, MD; David M. Spiegel, MD; Lulu Sterling, PhD; Liron Walsh, MD; Glenn M. Chertow, MD, MPH. *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. doi:10.1001/jama.2016.19456
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2596293>
3. Zhang et al. „Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review.“ *BMC Public Health* 2008; 8: 117. doi: 10.1186/1471-2458-8-117
4. <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2015.pdf>
5. Yokoyama et al, *A Single- and Multiple-Dose, Multicenter Study of Etelcalcetide in Japanese Hemodialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism, Kidney Int Rep.* 2017 Feb 20;2(4):634-644. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.016
6. Fukagawa et al, *A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant.* 2017 Oct 1;32(10):1723-1730. doi: 10.1093/ndt/gfw408.