

10 января 2017 года в журнале Journal of the American Medical Association опубликованы результаты рандомизированных исследований по новому внутривенному кальцимитетику этелкальцетиду (Парсабив™), в которых принимали участие и Российские центры (исследовательский препарат AMG416). 7 февраля 2017 года препарат получил одобрение FDA, а в России и в Европе был зарегистрирован еще в конце прошлого года (5 декабря и 16 ноября, соответственно).

Ниже представлен перевод пресс-релиза компании Amgen от 10.01.17 в агентстве PR Newswire по вышедшим в январе публикациям, а также литературные ссылки на них, включая исследование, параллельно выполненное в Японии.

*(перевод выполнен Елизаветой Земченковой)*

<http://www.prnewswire.com/news-releases/study-results-published-in-the-journal-of-the-american-medical-association-show-amgens-parsabiv-etelcalcetide-significantly-reduced-serum-parathyroid-hormone-in-adults-with-secondary-hyperparathyroidism-on-hemodialysis-300388962.html>



Результаты исследования, опубликованные в Журнале Американской Медицинской Ассоциации (Journal of the American Medical Association), показали, что Парсабив™ (Etelcalcetide) значительно понижает уровень паратиреоидного гормона у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на гемодиализе

ПУБЛИКАЦИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНА

**Amgen**

Январь 10, 2017, 16:12 Восточный часовой пояс

THOUSAND OAKS, Calif., Jan. 10, 2017 /PRNewswire/ -- Amgen (NASDAQ: [AMGN](#)). Сегодня в США была анонсирована статья Журнала Американской Медицинской Ассоциации (JAMA) с результатами трех исследований (в третьей фазе испытаний) по изучению применения препарата Парсабив™ (etelcalcetide), исследуемого внутривенного кальцимитетика. Исследования, в которых приняли участие более 1700 находящихся на гемодиализе пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГТП), показали, что препарат вызывает статистически значимое и клинически важное снижение ПТГ в сыворотке - главного маркера ВГТП. ВГТП – это хроническое и серьезное состояние, которое часто прогрессирует при хронической болезни почек (ХБП) и связано со значительными клиническими последствиями.<sup>1</sup>

"ВГТП - это распространенное осложнение у больных с поздними стадиями ХБП, включая пациентов с почечной недостаточностью. Несмотря на использование фосфат-связывающих препаратов, кальцитриола или аналогов активного витамина D, контроль ВГТП остается относительно плохим у значительной доли пациентов", заявил Гленн М. Чертов, профессор и глава отделения нефрологии в Стенфордском медицинском университете. "Внутривенное применение этелкальцитида может предоставить лечащим

врачам больший контроль над фактическим получением кальцимитетиков, а также предоставить пациентам на гемодиализе с ВГТП дополнительные возможности терапии, снижающей уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и других ключевых лабораторных показателей."

В двух параллельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы среди больных с ВГТП при ХБП, находящихся на гемодиализе, Парсабив достиг первичной конечной точки, значительно понизив уровень ПТГ в сыворотке на более чем 30% у 74,7% пациентов, в сравнении со снижением данного показателя на 8,9% в группе плацебо. В дополнение, сравнительное исследование между Парсабивом и оральным препаратом Сениспар® [торговое наименование цинакалцета в США - *прим. переводчика*] (cinacalcet) также достигло первичной конечной точки. Данное сравнительное исследование показало, что Парсабив не уступает оральному Сениспару в доле пациентов, достигающих понижения ПТГ в сыворотке на 30% или более. Кроме того, Парсабив опередил Сениспар по вторичным конечным точкам, заключавшимся в снижении среднего ПТГ на более чем 30% и более чем 50% у больных во время Фазы Оценки Эффективности (ФОЭ) относительно исходных значений.

В целом 1 706 пациентов приняли участие в трех испытаниях чтобы оценить безопасность и эффективность Парсабива в лечении ВГТП у пациентов на гемодиализе.

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях в общем участвовало 1 023 взрослых пациентов с ВГТП на гемодиализе. Пациенты были рандомизированы и распределены на две группы для получения внутривенно три раза в неделю в конце сеанса диализа Парсабива или плацебо. Пациенты обеих ветвей исследования получали стандартную терапию, назначенную лечащим врачом. Оба испытания показали, что к 20-27 неделе, значительно больше пациентов, получавших Парсабив, в сравнении с получавшими плацебо, достигли:

- Понижение относительно исходных значений среднего ПТГ в сыворотке крови более чем на 30% в течение 20-27 недели: 74,0% против 8,3% ( $p<0,001$ ) и 75,3% против 9,6% ( $p<0,001$ )
- ПТГ в сыворотке крови 300 пг/мл или менее: 49,6% против 5,1% ( $p<0,001$ ) и 53,3% против 4,6% ( $p<0,001$ )

В плацебо-контролируемых исследованиях самыми распространенными (более чем в 10% случаях в группе пациентов, принимавших Парсабив) нежелательными явлениями, возникшими во время лечения (НЯ), стали: понижение уровня кальция в крови (бессимптомное снижение уровня кальция в сыворотке), мышечные судороги, диарея, тошнота и рвота. В обоих исследованиях они проявлялись чаще, чем у плацебо группы. Общая частота фатальных нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений или нежелательных явлений, ведущих к прекращению использования исследуемого препарата, были одинаковы в Парсабив и плацебо группах.

В прямом сравнении (head-to-head) с Сениспаром участвовали 683 пациента с ВГТП на гемодиализе. Оно выявило, что Парсабив у большей доли пациентов вызвал снижение среднего ПТГ в сыворотке как минимум на 30% в течение 20-27 недели относительно исходных значений: 68,2% против 57,7%, соответственно ( $p=0,004$ ). У значительно большего числа пациентов, принимавших Парсабив, уровень среднего ПТГ в сыворотке понизился более чем на 50% в течение 20-27 недели относительно исходных значений: 52,4% против 40,2%, соответственно ( $p=0,001$ ). Исследование не выявило статистически

значимой разницы между двумя группами в количестве дней в неделю, в которые пациенты испытывали тошноту или рвоту (за первые восемь недель), что являлось вторичной конечной точкой. НЯ, зарегистрированные с частотой в более чем в 10%, включали в обеих ветвях исследования снижение уровня кальция в сыворотке, диарею, тошноту, рвоту. НЯ гипокальциемии (с клиническими проявлениями) были зарегистрированы в 5,0% случаях в группе Парсабива против 2,3% в группе Сениспара.

"В процессе продвижения к лучшей коррекции ВГТП у пациентов на гемодиализе результаты, опубликованные в JAMA, особенно примечательны благодаря тому, что устойчивое снижение уровня ПТГ продемонстрировано в 26 недельных плацебо-контролируемых испытаниях на группе пациентов, получавших, как правило, стандартную терапию ВГТП", заявил Шон Е. Харпер, исполнительный вице-президент по научным исследованиям и разработкам Амджен. "Мы впечатлены этими данными, так как они демонстрируют улучшение в ключевых биомаркерах ВГТП и поддерживают перспективы в лечении данного заболевания, достижений в лечении которого не происходило в течение более 10 лет."

В США Парсабив был вновь представлен Управлению по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA); предположительная дата принятия решения - 9 февраля 2017; (фактически – 7 февраля 2017 – *примечание переводчика* <http://www.multivu.com/players/English/8004551-amgen-parsabiv-fda-approval/>). Европейская комиссия (ЕК) 11 ноября 2016 выдало регистрационное удостоверение лекарственного средства Парсабив для лечения больных ХБП с ВГТП на гемодиализе. Российские регулирующие органы одобрили Парсабив 5 декабря 2016. Официальные заявки на регистрацию Парсабив в настоящий момент находятся на рассмотрении у регулирующих органов Колумбии, Бразилии, Швейцарии и Южной Африки. Партнеры Амджен, Оно Фармасьютикалз (Ono Pharmaceuticals), 19 декабря 2016 получили разрешение на изготовление и продажу Парсабив для лечения пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на гемодиализе.

### **О плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы**

В двух 26-ти недельных, мультицентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях в общей сложности приняли участие 1 023 взрослых пациентов с ВГТП (ПТГ более 400 пг/мл) на гемодиализе. Они были рандомизированы, чтобы получать Парсабив или плацебо внутривенно три раза в неделю в конце сеанса диализа. Все пациенты независимо от ветви исследования, получали стандартную терапию с применением фосфат-связывающих препаратов, кальцитриола или аналогов активного витамина D по назначению.

Первичной конечной точкой исследования было снижение ПТГ более чем на 30% в течение ФОЭ. Вторичные конечные точки включали в себя долю пациентов с ПТГ менее или равным 300 пг/мл в течение ФОЭ, и величину изменения (в %) значений ПТГ, кальция и фосфатов в сыворотке, а также произведения уровней кальция и фосфатов в течение ФОЭ.

### **О Сравнительном Исследовании 3 Фазы**

Рандомизированное, двойное слепое, с двойной имитацией, контролируемое по активному препарату исследование 3 фазы было разработано, чтобы сравнить эффективность и безопасность внутривенного Парсабива и орального Сениспара с участием 683 пациентов с ВГТП на гемодиализе (340 в группе Парсабива и 343 в группе Сениспара). Пациенты

были набраны из 164 центров в США, Канаде, Европе, России и Новой Зеландии. В исследование включались пациенты с ВГТП на программном гемодиализе 3 раза в неделю (преддиализные значения ПТГ в сыворотке > 500 пг/мл) на терапии стабильными дозами кальциевых добавок или фосфат-связывающих препаратов и кальцитриола или аналогах активного витамина D, при уровне скорректированного на альбумин кальция  $\geq 8,3$  мг/дл (> 2,08 ммоль/л).

Пациенты, рандомизированные в группу Парсабива и плацебо перорально, получали внутривенные дозы Парсабив три раза в неделю в конце сеанса диализа и ежедневно дозы плацебо перорально. Пациенты в группе сравнения ежедневно получали таблетки Сенсипара и внутривенные дозы плацебо три раза в неделю в конце сеанса диализа. Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов со снижением среднего ПТГ в сыворотке более чем на 30% относительно исходных значений в течение ФОЭ (20-27 недели). Ключевые вторичные конечные точки включали: долю пациентов со снижением уровня ПТГ более чем на 50%, а также среднее число дней в неделю, в которые пациенты испытывали тошноту или рвоту в течение первых восьми недель.

### **О Вторичном Гиперпаратиреозе**

ВГТП является серьезным хроническим состоянием, которое затрагивает многих из приблизительно двух миллионов людей в мире, получающих диализ, из них 486 000 людей в США.<sup>1-3</sup> Приблизительно у 88% пациентов, получающих заместительную почечную терапию диализом, и у 79% пациентов, находящихся на гемодиализе, разовьется ВГТП.<sup>4</sup> При ВГТП происходит избыточная секреция ПТГ паращитовидной железой в ответ на сниженную почечную функцию и нарушения минерального обмена.<sup>1,5</sup> Повышенный уровень ПТГ может вести к повышению выхода кальция и фосфора из костей.<sup>6</sup> ВГТП часто исходно скрыт и асимптоматичен.<sup>1</sup> В результате выявления ВГТП остается неполным, а лечение - недостаточным.<sup>1,7</sup>

### **О Парсабив™ (etelcalcetide) в США**

Парсабив – новый кальцимитетик в клиническом развитии лечения ВГТП у больных ХБП, который вводится внутривенно в конце сеанса диализа. Кальцимитетик – это препарат, который имитирует действия кальция, активируя при этом рецепторы кальция на паращитовидной железе, вследствие чего понижается уровень ПТГ.

### **Показания к применению и указания по безопасному использованию в ЕС**

Парсабив показан в лечении больных хронической болезнью почек (ХБП) с вторичным гиперпаратиреозом (ВГТП), находящихся на гемодиализе.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность к активному компоненту или к любому из вспомогательных веществ. Парсабив нельзя применять у пациентов с уровнем скорректированного кальция в сыворотке ниже, чем нижний предел нормальных значений.

### **Меры предосторожности и предупреждения:**

**Гипокальциемия:** Так как Парсабив понижает уровень кальция в сыворотке крови, пациентам рекомендуется обращаться за медицинской помощью, если они испытывают симптомы гипокальциемии, а также должны регулярно наблюдаться на предмет проявлений гипокальциемии. Уровень кальция в сыворотке следует измерить до начала лечения, в течение первой недели лечения или изменения дозы, и далее каждые 4 недели в ходе проведения терапии. Возможными проявлениями гипокальциемии являются: парестезия, миалгия, мышечные судороги и эпилептиформные припадки. Понижение

кальция в сыворотке может вызвать удлинение QT интервала, которое может привести к желудочковой аритмии. Порог судорожной активности может быть понижен из-за значительного снижения уровня кальция в сыворотке.

Усугубление сердечной недостаточности: Снижение сократимости миокарда, гипотензия, застойная сердечная недостаточность может быть обусловлена значительным снижением уровня кальция в сыворотке.

#### Совместное применение с другими медицинскими препаратами

Применяйте Парсабив с осторожностью у пациентов, получающих другие препараты, понижающие кальций в сыворотке. Пациенты, получающие Парсабив, не должны получать цинакалцет. Его совместное применение может вызвать острую гипокальциемию.

**Взаимодействия:** Исследования по взаимодействию с другими препаратами проведены не были. Неизвестны риски фармакинетического взаимодействия с Парсабивом.

**Фертильность, Беременность и Кормление:** Имеется недостаточное количество данных, или они отсутствуют о применении Парсабив у беременных женщин. Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных побочных эффектов в отношении репродуктивной токсичности. В целях предосторожности предпочтительней избегать использования Парсабива в течение беременности. Риск для новорожденных и младенцев при кормлении грудью также не может быть исключен. Решение должно быть принято либо в пользу прекращения кормления грудью, либо в пользу прекращения/воздержания от использования Парсабив, принимая во внимание пользу обоих альтернатив. Нет доступных данных о влиянии Парсабива на фертильность у человека. Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных побочных эффектов в отношении фертильности.

**Нежелательные явления:** Следующие частые ( $\geq 10\%$ ) побочные явления выявлены в основных контролируемых клинических исследованиях: снижение уровня кальция в сыворотке, диарея, тошнота, рвота и мышечные судороги.

**Меры предосторожности:** Хранить в холодильнике (2 C°– 8 C°). После извлечения из холодильника, Парсабив должен быть использован в течение 7 дней (при условии хранения в оригинальной упаковке).

Чтобы полностью ознакомиться с Информацией по безопасности Парсабива, посетите <http://www.ema.europa.eu>.

<sup>1</sup>Tomasello S. Secondary Hyperparathyroidism and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Spectrum*. 2008 Jan;21(1)19-25.

<sup>2</sup>Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: systematic review. *Lancet*. 2015; 385: 1975–82.

<sup>3</sup> National Kidney Foundation. Fast Facts. Available at: <https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/FastFacts> Accessed November 28, 2016.

<sup>4</sup> Data on File, Amgen; 2016.

<sup>5</sup> Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm*. 2007 Jun;13(5)397-411.

<sup>6</sup> National Institutes of Health. MedlinePlus: Hyperparathyroidism. Available at: [www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001215.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001215.htm) Accessed November 28, 2016.

<sup>7</sup> National Kidney Foundation. Parathyroid Hormone and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. Available at: [https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-4899\\_GB\\_sHPT-PTH\\_v8.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-4899_GB_sHPT-PTH_v8.pdf) Accessed November 28, 2016.

Effect of **Etelcalcetide** vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials.

Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, Martin KJ, Mix TC, Moe SM, Patel UD, Silver J, Spiegel DM, Sterling L, Walsh L, Chertow GM. JAMA. 2017 Jan 10;317(2):146-155. doi: 10.1001/jama.2016.19456.

Effect of **Etelcalcetide** vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial.

Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, Martin KJ, Moe SM, Patel UD, Silver J, Sun Y, Wang H, Chertow GM. JAMA. 2017 Jan 10;317(2):156-164. doi: 10.1001/jama.2016.19468.

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.

Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, Odani M, Akizawa T; ONO-5163 Study Group. Nephrol Dial Transplant. 2017 Jan 5. pii: gfw408. doi: 10.1093/ndt/gfw408. [Epub ahead of print]