



# ETELIDIA

## Valutazione della efficacia e sicurezza dell'etelcalcetide nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario del paziente in emodialisi

Ursula Kirchmayer, Micol Manzuoli

Workshop RRDTL, 27 Novembre 2024

## Overview del progetto



### Progetto Farmacovigilanza AIFA regionale

**Durata:** 24 mesi + 8 mesi di proroga

**Inizio:** Giugno 2021

**Fine:** Febbraio 2024

### Coordinamento:

Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio, ASL RM1 -  
Claudia Marino

### Partner:

UOC Nefrologia e Dialisi ASL di Viterbo - Sandro Feriozzi

**Partecipanti:** Centri dialisi regionali

## Obiettivi



1. Descrizione dei pattern prescrittivi della popolazione incidente in dialisi della regione Lazio
2. Valutazione di efficacia e sicurezza del trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti in emodialisi con etelcalcetide rispetto a cinacalcet

## Risultati obiettivo 1



### UTILIZZO DI FARMACI NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Moderatori: Antonio Addis, Sandro Feriozzi

#### Utilizzo di farmaci nei pazienti in dialisi

Ursula Kirchmayer

#### Etelcalcetide nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario del paziente in emodialisi - Progetto ETELDIA

Claudia Marino, Micol Manzuoli

Kirchmayer et al. BMC Nephrology (2024) 25:98  
<https://doi.org/10.1186/s12882-024-03539-9>

BMC Nephrology

#### RESEARCH

Open Access

Drug utilization in patients starting haemodialysis with a focus on cardiovascular and antidiabetic medications: an epidemiological study in the Lazio region (Italy), 2016–2020

Ursula Kirchmayer<sup>1</sup>, Claudia Marino<sup>1\*</sup>, Sandro Feriozzi<sup>2</sup>, Carlo Massimetti<sup>2</sup>, Micol Manzuoli<sup>2</sup>, Laura Angelici<sup>1</sup>, Anna Maria Bargagli<sup>1</sup>, Silvia Cascini<sup>1</sup>, Antonio Addis<sup>1</sup>, Marina Davoli<sup>1</sup> and Nera Agabiti<sup>1</sup>  
chrome-extension://efaidnbmnnnlpcapcgjkjlefindmkaj/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10943891/pdf/12882\_2024\_Article\_3539.pdf

## Prima e dopo l'inizio della Dialisi

- Il periodo immediatamente prima e dopo dell'inizio della dialisi è un momento delicato in cui vengono riviste le terapie farmacologiche del paziente, con aumento del numero medio di farmaci prescritti (da 5.5 a 6.2)

Aggiunta di farmaci specifici  
(es. antianemici, calcimimetici)

Cambiamenti delle terapie in  
corso: farmaci cardiovascolari,  
IPP, antitrombotici.

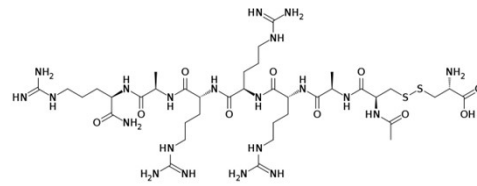
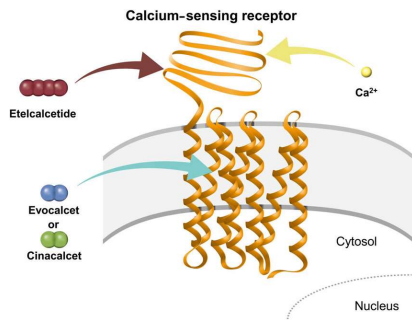
**Diuretici:** incremento (2°-3° sem)  
della proporzione dei pazienti trattati  
e dei dosaggi

## Obiettivo 2

Valutazione di efficacia e sicurezza del trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti in emodialisi con etelcalcetide rispetto a cinacalcet

## Trattamento dell'IPS

### 2018 AUTORIZZAZIONE ETELCALCETIDE



- Calcimimetico (Parsabiv®, Amgen Inc.), somministrabile e.v. al termine della seduta HD
- Lunga durata d'azione
- E' associato alla maggiore riduzione dei livelli di PTH rispetto ad altri calcimimetici

Potenziale miglioramento dell'aderenza e conseguente migliore efficacia

Block GA, et al. JAMA. 2017  
Palmer SC, et al. Am J Kidney Dis. 2020

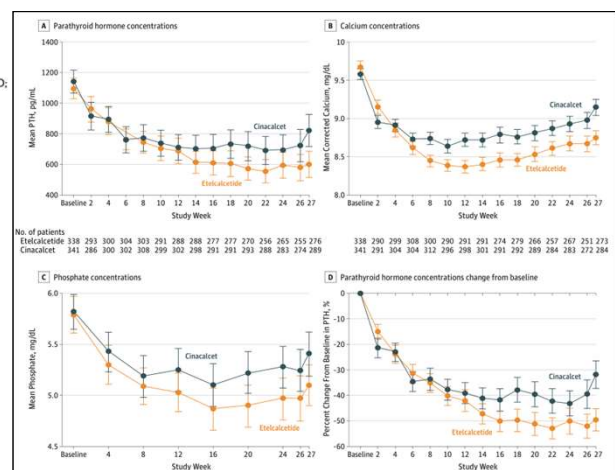
JAMA | Original Investigation

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

Geoffrey A. Block, MD; David A. Bushinsky, MD; Sunfa Cheng, MD; John Cunningham, MD; Bastian Dehmel, MD; Tilman B. Druke, MD; Markus Ketteler, MD; Reshma Kewalramani, MD; Kevin J. Martin, MB, BCh; Sharon M. Moe, MD; Uptal D. Patel, MD; Justin Silver, MD; Yan Sun, MS; Hao Wang, PhD; Glenn M. Chertow, MD, MPH

- **OBIETTIVO** Valutare l'efficacia e la sicurezza relative dell'etelcalcetide calcimimetico IV e del cinacalcet calcimimetico orale
- **DISEGNO** randomizzato in doppio cieco
- **CONCLUSIONI**
  - Tra i pazienti in emodialisi con IPS da moderato a severo, l'uso di etelcalcetide non è stato inferiore a cinacalcet nella riduzione delle concentrazioni sieriche di PTH
  - Soddisfaceva anche i criteri di superiorità

### Background

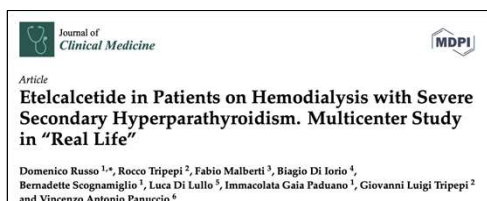


## Background - Studi di Real Life

Le evidenze dalla **real life**, sempre più apprezzate e richieste dagli **organi regolatori**, possono fornire dati a supporto delle **decisioni terapeutiche** nella pratica clinica quotidiana

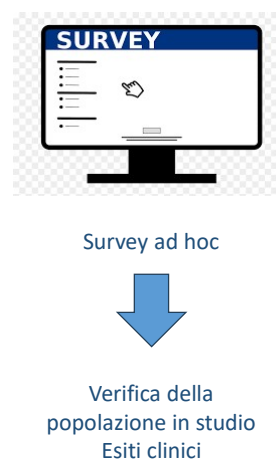


In Italia vi sono solo due studi di "real life" che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'etelcalcetide nel trattamento dell'IPS nel paziente in ED



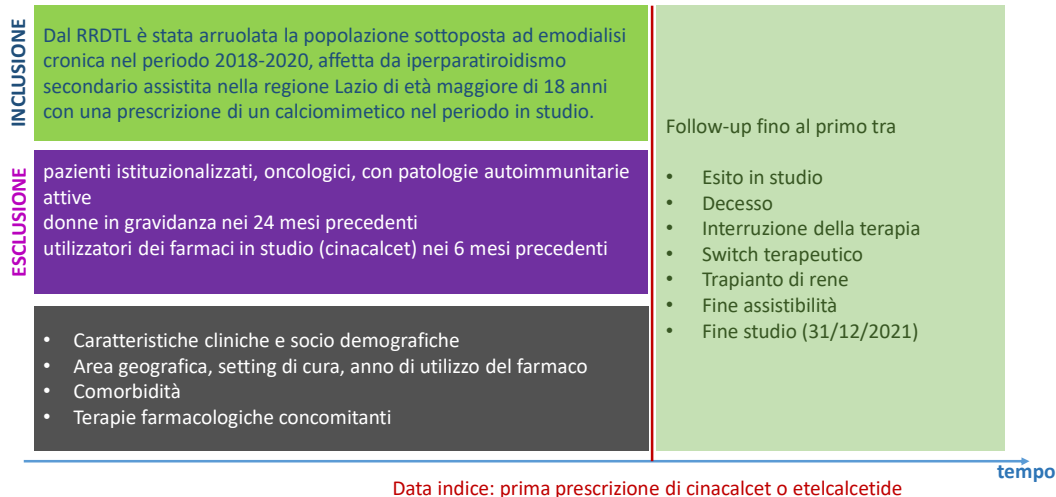
- Entrambi gli studi hanno dimostrato l'efficacia dell'etelcalcetide nel ridurre i livelli di PTH (anche in forme di IPS grave) e un buon livello di sicurezza
- Tuttavia questi studi presentano dei limiti, associati al tempo di osservazione e alla popolazione in studio

## Metodi: Fonti delle informazioni



## Metodi: Disegno dello studio

### Studio di coorte



## Metodi: ESITI IN STUDIO

### A 12 E 24 MESI:

Mortalità per tutte le cause: **tassi per 100 anni persona e rischi relativi**

Ricoveri per cause cardiovascolari: **tassi per 100 anni persona e rischi relativi**

Livelli di PTH, Calcemia, Fosforemia: **proporzione di pazienti a target, e variazioni dei livelli medi**

Terapie farmacologiche: **proporzioni di utilizzo, dosaggi e loro trend**

Vitamina D

Sali di calcio

Ferro in via endovenosa

Eritopoetine

## Popolazione in studio e follow-up



N°	500	152
Uomini	59.4%	58.6%
65+ anni	57.4%	49.3%
Autosufficienza completa	63.0%	77.6%
Iperensione	22.8%	32.2%
Aritmia	14.6%	8.6%
Interruzione (a 12/24 mesi)	21.4%/26.3%	15.1%/25.4%
Switch (a 12/24 mesi)	0.8%/0.9%	14.5%/23.9%

## Scelta del calcimimetico

	Totale		Cinacalcet		Etelcalcetide		p-value	
	N	N	%	N	%	$\chi^2$		
<b>Totale</b>	<b>652</b>	<b>152</b>	<b>23.3</b>	<b>500</b>	<b>76.7</b>			
<b>Anno di primo utilizzo</b>								
2018	238	84	35.3	154	64.7			
2019	238	50	21.0	188	79.0	<.0001		
2020	176	18	10.2	158	89.8			
<b>Provincia di Residenza</b>								
Comune di Roma	297	68	22.9	229	77.1			
Provincia di Roma	205	38	18.5	167	81.5			
Provincia di Viterbo	38	21	55.3	17	44.7			
Provincia di Rieti	12	4	33.3	8	66.7	<.0001		
Provincia di Latina	58	17	29.3	41	70.7			
Provincia di Frosinone	42	4	9.5	38	90.5			
<b>Rapporto con SSN de centro dialisi</b>								
Pubblico	337	92	27.3	245	72.7			
Accreditati	315	60	19.0	255	81.0	0.0128		

Calcimimetico di  
prima scelta

## Risultati: Mortalità per tutte le cause

	N	decessi	%	Anni perso	tasso	Cinacalcet					Etelcalcetide				
						N	decessi	%	AP	tasso	N	decessi	%	AP	tasso
<b>Analisi DB completo</b>															
a 12 mesi ITT	652	66	10.1	617	10.7	152	19	12.5	142	13.4	500	47	9.4	475	9.9
a 12 mesi AT	652	56	8.6	527	10.6	152	18	11.8	118	15.3	500	38	7.6	409	9.3
a 24 mesi AT	476	55	11.6	641	8.6	134	19	14.2	150	12.7	342	36	10.5	492	7.3

DATA SET COMPLETO			
	HR	95% IC	
<b>12 MESI ITT</b>			
GREZZO	0.74	0.43	1.26
ADJ ETA-SEX	0.67	0.39	1.14
ADJ ETA+stepwise	0.53	0.30	0.93
<b>12 MESI AT</b>			
GREZZO	0.60	0.34	1.05
ADJ ETA-SEX	0.64	0.38	1.10
ADJ ETA+stepwise	0.51	0.29	0.90
<b>24 MESI AT</b>			
GREZZO	0.56	0.32	0.99
ADJ ETA-SEX	0.51	0.29	0.90
ADJ ETA+stepwise	0.54	0.30	0.97

## Risultati: Ricoveri cardiovascolari

	N	ric	%	Anni persona	tasso	Cinacalcet					Etelcalcetide				
						N	ric	%	AP	tasso	N	ric	%	AP	tasso
<b>Analisi DB completo</b>															
a 12 mesi AT	652	154	23.6	527	29.2	152	32	21.1	118	27.2	500	122	24.4	409	29.8
a 24 mesi AT	476	153	32.1	641	23.9	134	35	26.1	150	23.4	342	118	34.5	492	24.0

DATA SET COMPLETO			
	HR	95% IC	
<b>12 MESI AT</b>			
GREZZO	0.97	0.66	1.44
ADJ ETA-SEX	0.96	0.65	1.42
ADJ ETA+stepwise	0.93	0.63	1.37
<b>24 MESI AT</b>			
GREZZO	0.77	0.53	1.13
ADJ ETA-SEX	0.76	0.52	1.11
ADJ ETA+stepwise	0.73	0.50	1.07



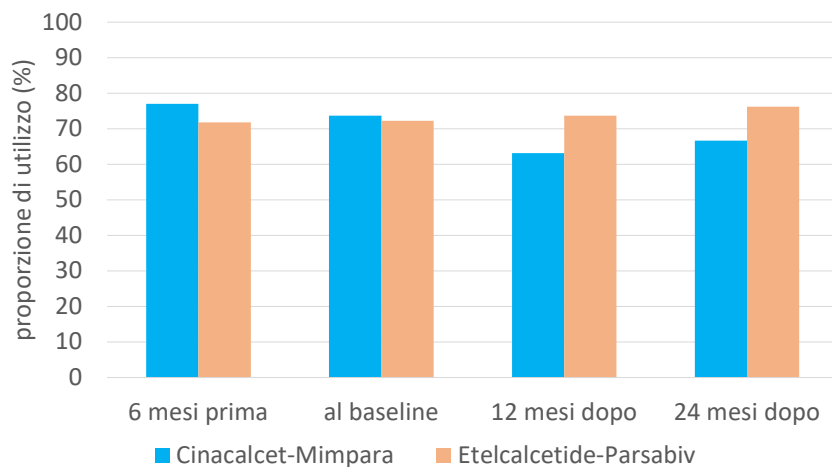
## Uso di Etelcalcetide e mortalità

- Nella maggior parte delle persone in emodialisi affette da IPS il calciomimetico di prima scelta è l'etelcalcetide, con una variabilità temporale e spaziale
- L'uso di etelcalcetide è associato ad una maggiore frequenza di interruzione del trattamento a 12 mesi, e minore switch terapeutico.
- L'etelcalcetide dimostra un ridotto rischio di mortalità.
- La riduzione della mortalità a 12 mesi passa da un 26% ad un 40% mentre a 24 mesi l'effetto protettivo associato ad etelcalcetide diventa marginalmente significativo

## Ricoveri ospedalieri

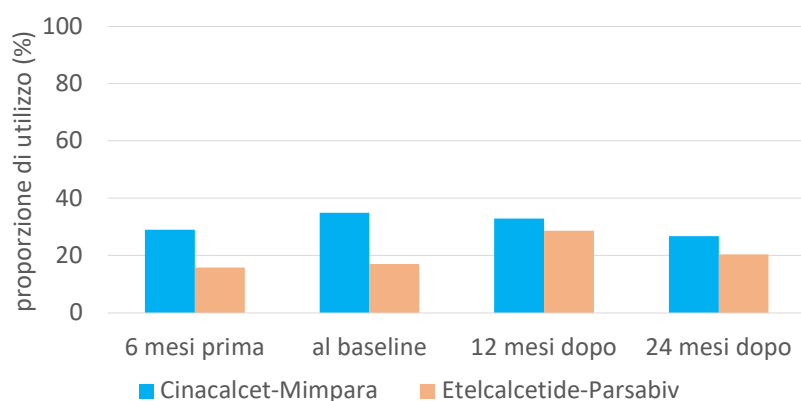
- I tassi dei ricoveri cardiovascolari sono leggermente superiori tra gli utilizzatori di etelcalcetide rispetto al cinacalcet nel primo anno di osservazione, anche se le differenze non sono statisticamente significative
- Il rischio di essere ricoverato per cause cardiovascolari è sovrapponibile tra i due gruppi nel primo anno, mentre nel secondo anno si osserva un rischio inferiore per i pazienti trattati con etelcalcetide

## Proporzione di pazienti utilizzatori di VITAMINA D



Trend non significativi

## Proporzione di pazienti utilizzatori di Sali di Calcio

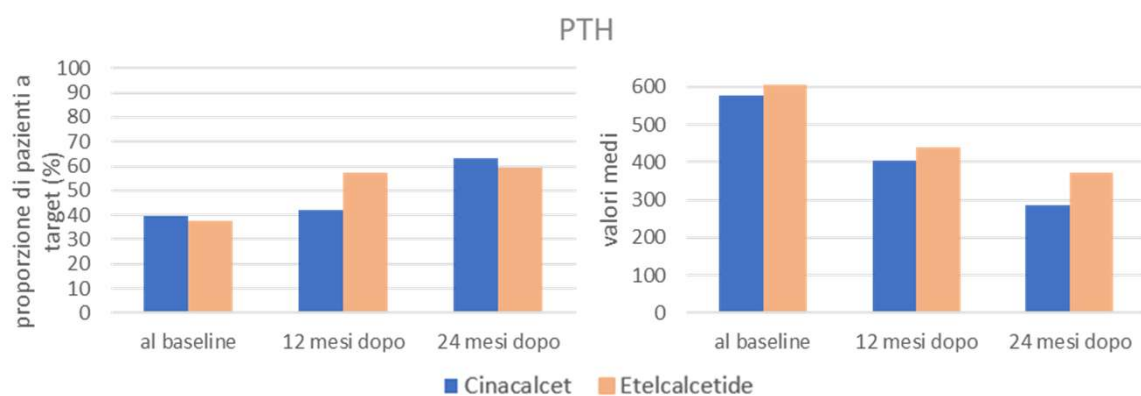


Etelcalcetide Trend significativo

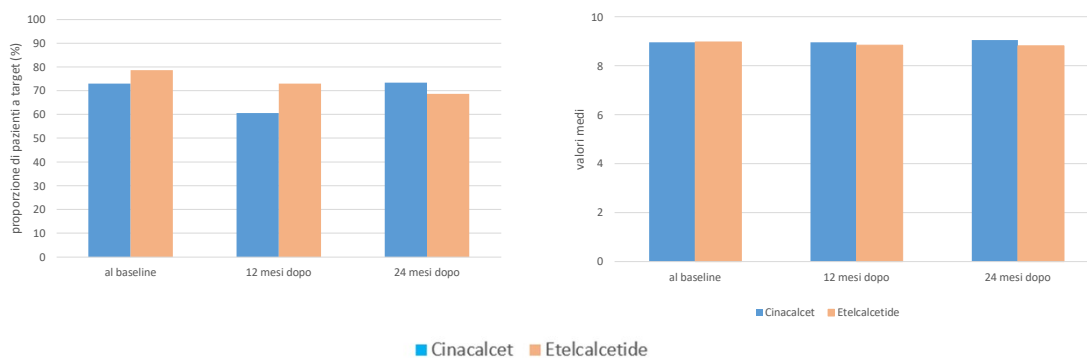
## Vitamina D e Sali di Calcio

- La Vitamina D è prescritta nella maggior parte dei pazienti indipendentemente dal calciomimetico, con una leggera riduzione nel tempo (non significativa) tra gli utilizzatori di cinacalcet
- L'uso dei Sali di Calcio è più contenuto e più frequente tra gli utilizzatori di cinacalcet

## Livelli di PTH

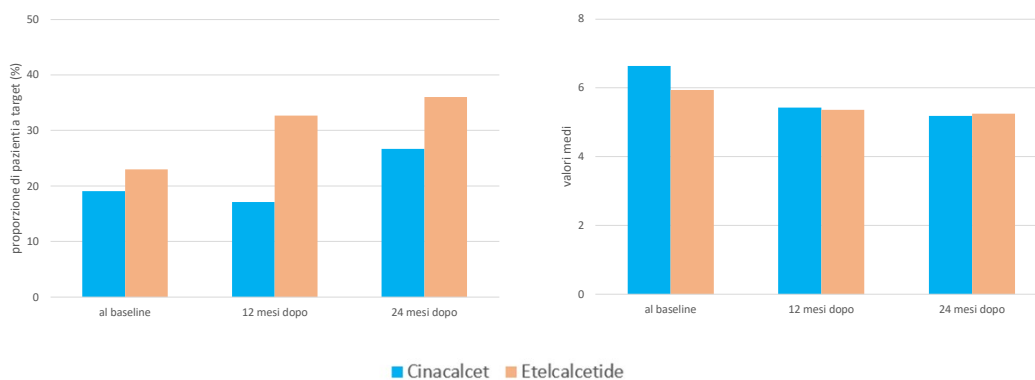


## Livelli di Calcemia



Trend non significativi

## Livelli di Fosforemia



Trend non significativi

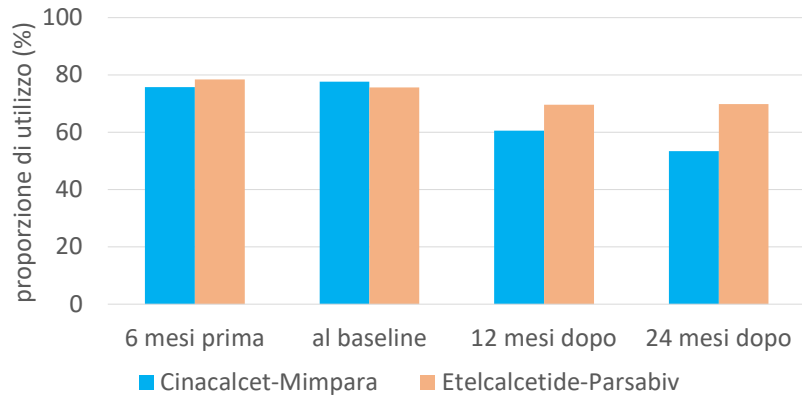
## Controllo del PTH

- Tra gli esiti secondari, sono stati analizzati alcuni valori ematochimici che indicano il livello di controllo dell'IPS, quali la calcemia, l'emoglobina, la fosforemia e il PTH
- Calcemia
  - In oltre il 70% dei pazienti si riscontrano valori a target al baseline
  - leggera flessione tra gli utilizzatori di cinacalcet a 12 mesi
  - livelli di poco inferiori rispetto alla baseline in entrambi i gruppi a 24 mesi
  - I valori medi scendono in entrambi i gruppi, con un trend significativo tra gli utilizzatori di etelcalcetide

## Fosforemia

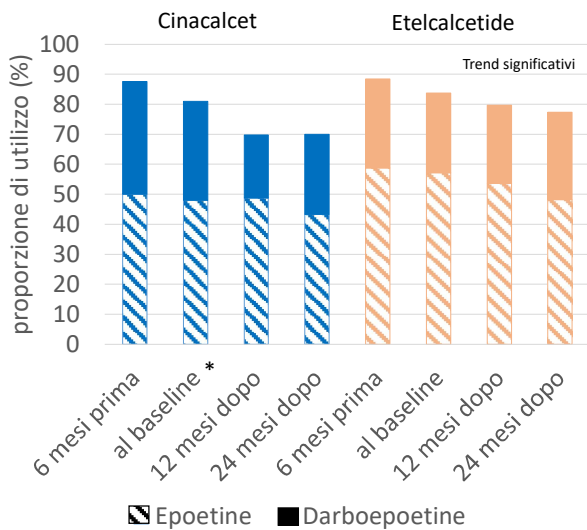
- Incremento delle proporzioni di pazienti con valori a target in entrambi i gruppi a 24 mesi,
- Incremento più pronunciato tra gli utilizzatori di etelcalcetide (23.0% → 36.0% nei due anni di follow-up)
- I valori medi decrescono in entrambi i gruppi nel primo anno di follow-up, per poi rimanere stabili

## Proporzione di pazienti utilizzatori di Ferro via endovenosa



Trend non significativi

## Proporzione di utilizzatori di Eritropoietine e variazioni dosaggi



	Totale		Cinacalcet		Etelcalcetide	
	N	%	N	%	N	%
<b>Individui con 12 mesi di fu</b>	<b>391</b>		<b>76</b>		<b>315</b>	
dosaggio eritropoietine missing	140	35.8	32	42.1	108	34.3
<b>Pazienti con dosaggio eritropoietine</b>	<b>251</b>		<b>44</b>		<b>207</b>	
stabile	85	33.9	19	43.2	66	31.9
aumento	67	26.7	11	25.0	56	27.1
diminuzione	99	39.4	14	31.8	85	41.1
<b>Individui con 24 mesi di fu</b>	<b>202</b>		<b>30</b>		<b>172</b>	
dosaggio eritropoietine missing	80	39.6	12	40.0	68	39.5
<b>Pazienti con dosaggio eritropoietine</b>	<b>122</b>		<b>18</b>		<b>104</b>	
stabile	33	27.0	6	33.3	27	26.0
aumento	30	24.6	2	11.1	28	26.9
diminuzione	59	48.4	10	55.6	49	47.1

## Antianemici

- Le terapie per l'anemia sono prescritte ad oltre la metà dei pazienti nel corso dello studio con un trend in decrescita significativo in entrambi i gruppi.
- Durante tutto lo studio le proporzioni degli utilizzatori sia di ferro che di eritropoietine sono superiori tra gli utilizzatori di etelcalcetide.
- L'analisi dei dosaggi delle eritropoietine nel tempo mostra una diminuzione in circa metà dei pazienti in entrambi i gruppi a 24 mesi, con livelli maggiori tra gli utilizzatori di etelcalcetide a 12 mesi (41.1% vs 31.8%) e maggiori tra gli utilizzatori di cinacalcet a 24 mesi (55.6% vs 47.1%)

### Research Article

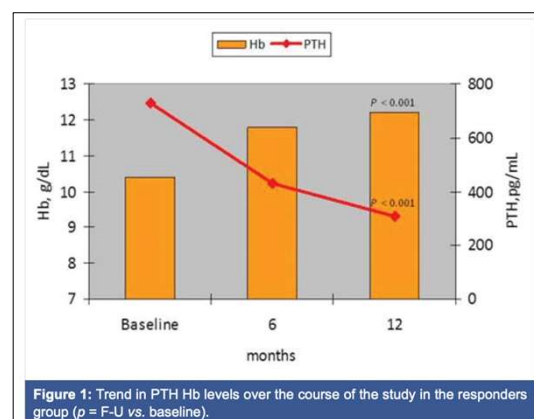
## Effects of secondary hyperparathyroidism treatment on hemoglobin levels and erythropoietin doses in hemodialysis patients

Carlo Massimetti<sup>1\*</sup>, Antonio Bellasi<sup>2</sup> and Sandro Feriozzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nephrology and Dialysis Unit, Belcolle Hospital, Viterbo, Italy

<sup>2</sup>Department of Research, Innovation, Brand Reputation, Ospedale di Bergamo, ASST Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy

- Conclusions:
  - Adequate control of SHPT is associated with concomitant improvement of anemia and decrease in ESAs need
  - Future endeavors are required to confirm these preliminary results.



## Conclusioni

- **Riduzione della mortalità** per tutte le cause associata al trattamento con etelcalcetide.
- **Non evidenza di differenze relative ai ricoveri ospedalieri** per cause cardiovascolari
- **Non evidenza di differenze significative** tra gli utilizzatori dei farmaci in studio **nella riduzione di PTH**
- **Non evidenza di differenze significative dell'uso delle terapie farmacologiche** che indicano un miglioramento della condizione clinica dei pazienti in studio

## Mortalità cardiovascolare

- Al momento vi è carenza di studi che abbiano valutato come principale outcome l'impatto dei calciomimetici nel ridurre la mortalità CV e per tutte le cause. Tuttavia alcuni studi hanno osservato il loro impatto su marcatori surrogati di mortalità in pazienti con IRC ed IPS



## Mortalità cardiovascolare

- Dudar et al. Current therapeutic options for the treatment of secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: a 12-month comparative study. *Pol Merkuri Lekarski*. 2022
- Shoji et al. Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021
- Dörr et al. Randomized trial of etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis. *Circ Res*. 2021
- Dörr et al. Etelcalcetide inhibits the progression of left atrial volume index compared to alfacalcidol in hemodialysis patients. *Cardiorenal Med*. 2023
- Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*. 2009

### Comparative Effects of Etelcalcetide and Maxacalcitol on Serum Calcification Propensity in Secondary Hyperparathyroidism A Randomized Clinical Trial

Tetsuo Shoji<sup>1,2</sup>, Shinya Nakatani<sup>3</sup>, Daijiro Kabata<sup>4</sup>, Katsuhito Mori<sup>5</sup>, Ayumi Shintani<sup>6</sup>, Hisako Yoshida<sup>4</sup>, Kanae Takahashi<sup>4</sup>, Keiko Ota<sup>6</sup>, Hisako Fujii<sup>7</sup>, Shinichiro Ueda<sup>8</sup>, Shinichi Nishi<sup>9</sup>, Tatsuya Nakatani<sup>10</sup>, Minoru Yoshiyama<sup>11</sup>, Kiyoshi Goto<sup>12</sup>, Takayoshi Hamada<sup>13</sup>, Masahito Imanishi<sup>14</sup>, Eiji Ishimura<sup>15</sup>, Sosuke Kagitani<sup>16</sup>, Yoshikazu Kato<sup>17</sup>, Yasuro Kumeda<sup>18</sup>, Kiyoshi Maekawa<sup>19</sup>, Takayasu Matsumura<sup>20</sup>, Harumi Nagayama<sup>21</sup>, Yasue Obi<sup>22</sup>, Yoshiteru Ohno<sup>23</sup>, Yoshinori Sai<sup>24</sup>, Mayumi Sakurai<sup>25</sup>, Satoshi Sasaki<sup>26</sup>, Kaori Shidara<sup>27</sup>, Shigeichi Shoji<sup>28</sup>, Yoshihiro Tsujimoto<sup>29</sup>, Kenjiro Yamakawa<sup>30</sup>, Hideaki Yasuda<sup>31</sup>, Shozo Yodoi<sup>32</sup>, Masaaki Inaba<sup>2,3,5</sup> and Masanori Emoto<sup>2,3,5</sup>

CJASN 16: 599–612, 2021. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.16601020>

Circulation Research

**ORIGINAL RESEARCH**



## Randomized Trial of Etelcalcetide for Cardiac Hypertrophy in Hemodialysis

Katharina Dörr<sup>a</sup>, Michael Kammer, Roman Reindl-Schwaighofer, Matthias Lorenz, Thomas Prikozovich, Rodrig Marculescu, Dietrich Beitzke<sup>a</sup>, Alice Wielandner<sup>a</sup>, Reinhold G. Erben, Rainer Oberbauer<sup>a</sup>

*Circulation Research*. 2021;128:1616–1625. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318556

D/EP/Lazio



## Etelcalcetide Inhibits the Progression of Left Atrial Volume Index Compared to Alfacalcidol in Hemodialysis Patients

Katharina Dörr<sup>a</sup> Roman Reindl-Schwaighofer<sup>a</sup> Matthias Lorenz<sup>b</sup>  
Rodrig Marculescu<sup>c</sup> Dietrich Beitzke<sup>d</sup> Sebastian Hödlmoser<sup>a</sup>

*Cardiorenal Med* 2023;13:332–341  
DOI: 10.1159/000533899

D/EP/Lazio



## Coronary Heart Disease

### Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease

Orlando M. Gutiérrez, MD, MMSc; James L. Januzzi, MD; Tamara Isakova, MD;  
 Karen Laliberte, RN, MS; Kelsey Smith, BA; Gina Collerone, AS; Ammar Sarwar, MD;  
 Udo Hoffmann, MD; Erin Coglianese, MD; Robert Christenson, PhD; Thomas J. Wang, MD, MPH;  
 Christopher deFilippi, MD; Myles Wolf, MD, MMSc

*Circulation.* 2009;119:2545-2552

## Limiti

- **Indication bias:** scelta del farmaco guidata da fattori clinici
  - Maggiore **attenzione** ai pazienti trattati con il farmaco nuovo, i.e. l'etelcalcetide
  - Differenze nell'**aderenza**: somministrazione di etelcalcetide durante le sedute dialitiche vs terapia orale con cinacalcet somministrata a domicilio in autonomia del paziente
  - **Validità esterna** (generalizzabilità) limitata: disproporzione tra nuovi utilizzatori di cinacalcet (25%) ed etelcalcetide (75%)
  - **Confondimento residuo:** gli effetti potrebbero in parte essere spiegati da fattori non misurabili/misurati
- I risultati favorevoli per l'etelcalcetide rispetto a cinacalcet vanno interpretati con cautela, in quanto sono verosimilmente in parte attribuibili a differenze tra i due gruppi a confronto, che non sono controllabili con le informazioni disponibili.

## Punti di forza

- **L'utilizzo congiunto di dati di un registro di patologia e dati amministrativi sanitari** permette una valutazione a livello della popolazione trattata nella reale pratica clinica con un confronto diretto tra farmaci (RRDTL + SIO + FARM/FARMED)
  - L'implementazione di una **survey ad hoc** all'interno del registro è un esempio promettente per **l'integrazione di informazioni utili per rispondere a specifici quesiti clinici** non raccolte routinariamente.
- **L'approccio collaborativo potrebbe essere utilizzato anche per studiare altri quesiti clinici**

## GRAZIE DELL'ATTENZIONE

**GRAZIE al Gruppo di Lavoro:**

**Claudia Marino**

**Nera Agabiti**

**Ursula Kirchmayer**

**Sandro Feriozzi**

**Micol Manzuoli**

**Carlo Massimetti**