



ETELDA

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:

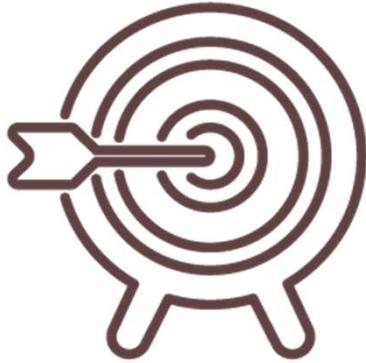
Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio, ASL RM1 -
Claudia Marino

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 Kirchmayer¹, Claudia Marino^{1*}, Sandro Feriozzi², Carlo Massimetti², Micol Manzuoli², Laura Angelici¹, Anna Maria Bargagli¹, Silvia Cascini¹, Antonio Addis¹, Marina Davoli¹ and Nera Agabiti¹
chrome-extension://efaidnbmnnnbpcjpcjcdefindmkaj/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

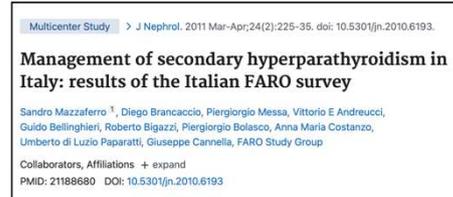
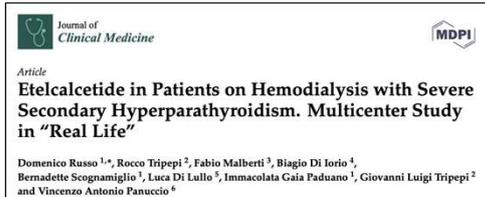
Valutazione di efficacia e sicurezza del trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti in emodialisi con etelcalcetide rispetto a cinacalcet

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



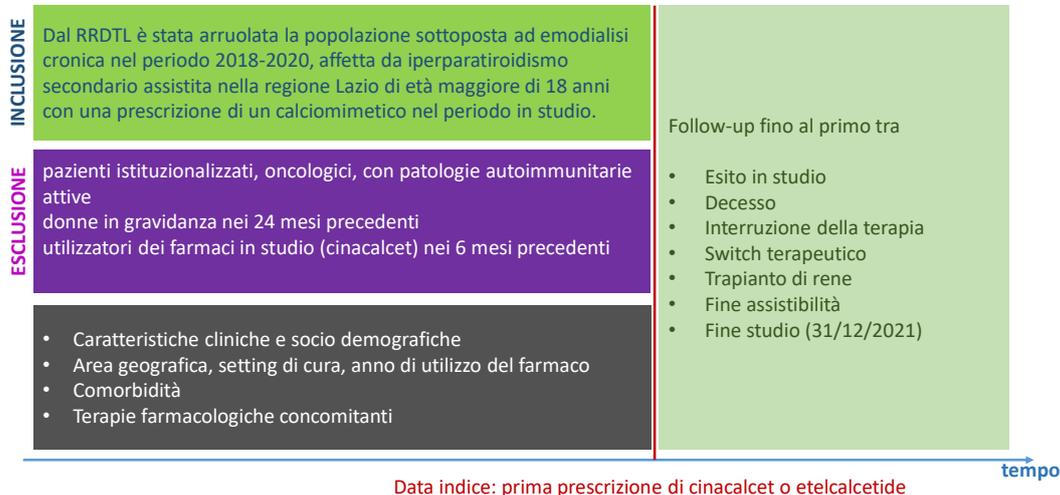
- Entrambi gli studi hanno dimostrato l'efficacia dell'etelcalcetide nel ridurre i livelli di PTH (anche in forme di IPS grave) e un buon livello di sicurezza
- Tuttavia questi studi presentano dei limiti, associati al tempo di osservazione e alla popolazione in studio

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	%	χ^2		
Totale	652	152	23.3	500	76.7			
Anno di primo utilizzo								
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			
Provincia di Residenza								
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	<.0001		
Provincia di Rieti	12	4	33.3	8	66.7			
Provincia di Latina	58	17	29.3	41	70.7			
Provincia di Frosinone	42	4	9.5	38	90.5			
Rapporto con SSN de centro dialisi								
Pubblico	337	92	27.3	245	72.7	0.0128		
Accreditati	315	60	19.0	255	81.0			

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
Analisi DB completo															
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	
12 MESI ITT			
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
12 MESI AT			
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
24 MESI AT			
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
Analisi DB completo															
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	
12 MESI AT			
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
24 MESI AT			
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

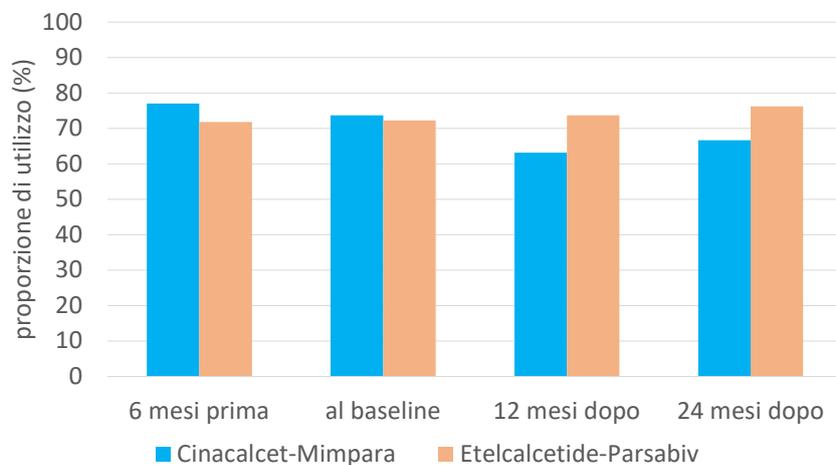
Uso di Etelcalcetide e mortalità

- 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

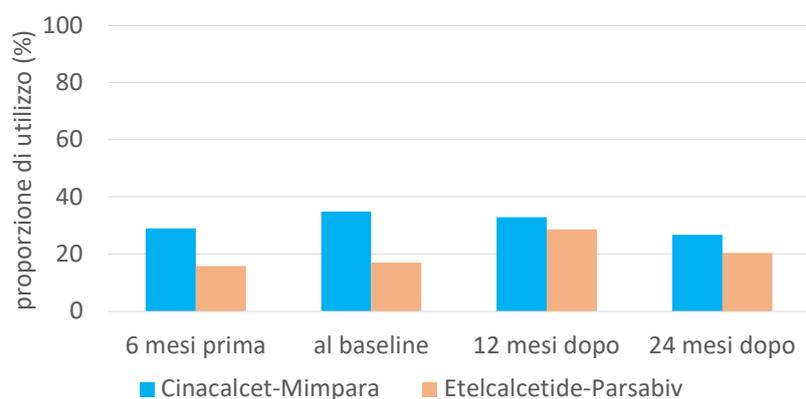
- I tassi dei ricoveri cardiovascolari sono leggermente superiori tra gli utilizzatori di etelcalcetide rispetto al cinacalcet nel primo anno di osservazione, anche se le differenze non sono statisticamente significative
- Il rischio di essere ricoverato per cause cardiovascolari è sovrapponibile tra 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

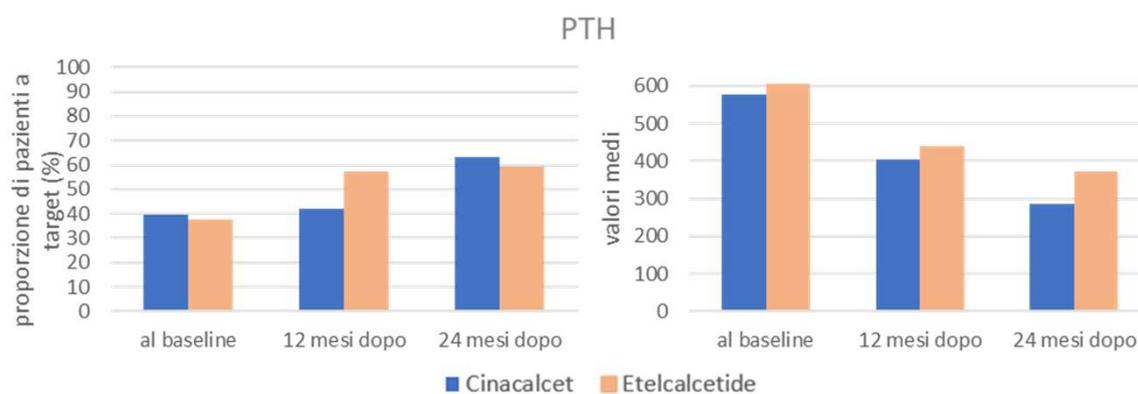


Etelcalcetide Trend significativo

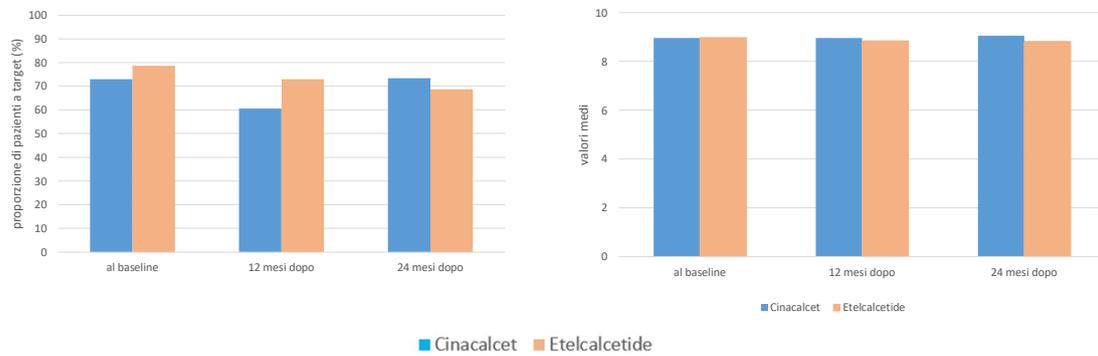
Vitamina D e Sali di Calcio

- 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

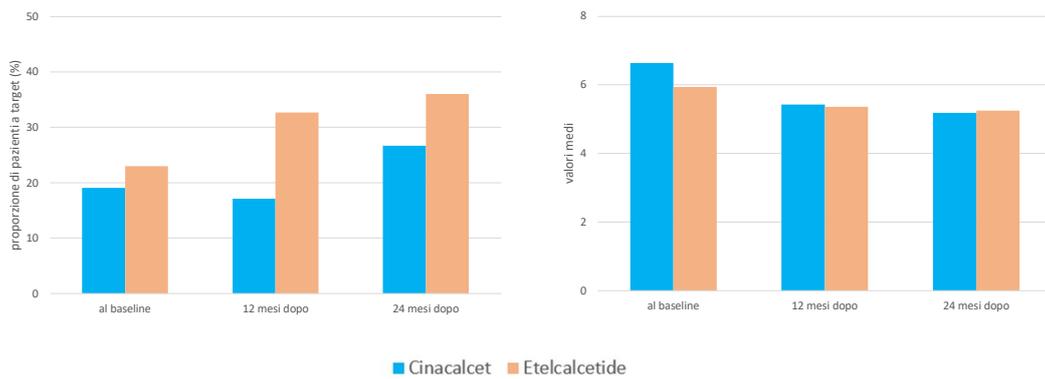


Livelli di Calcemia



Trend non significativi

Livelli di Fosforemia



Trend non significativi

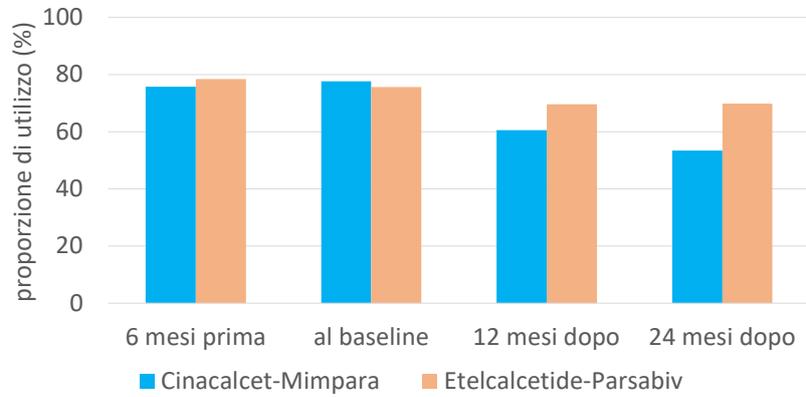
Controllo del PTH

- 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

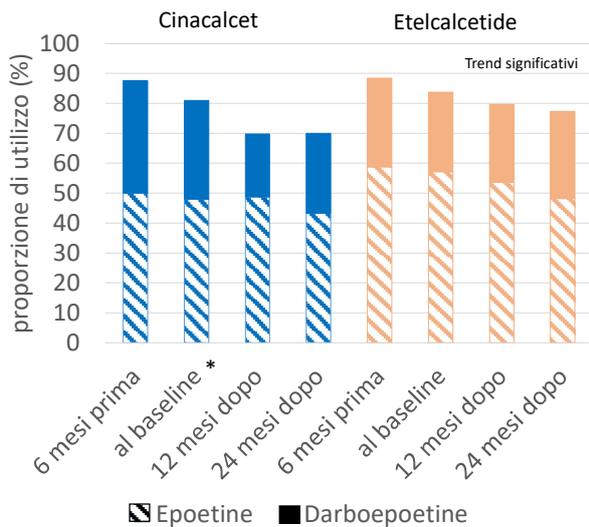
- Incremento delle proporzioni di pazienti con valori a target in entrambi i gruppi a 24 mesi,
- Incremento più pronunciato tra gli utilizzatori di etelcalcetide (23.0% → 36.0% nei due anni di follow-up)
- I valori medi decrescono in entrambi i gruppi nel primo anno di follow-up, per poi rimanere stabili

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	%
Individui con 12 mesi di fu	391		76		315	
dosaggio eritropoietine missing	140	35.8	32	42.1	108	34.3
Pazienti con dosaggio eritropoietine	251		44		207	
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
Individui con 24 mesi di fu	202		30		172	
dosaggio eritropoietine missing	80	39.6	12	40.0	68	39.5
Pazienti con dosaggio eritropoietine	122		18		104	
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

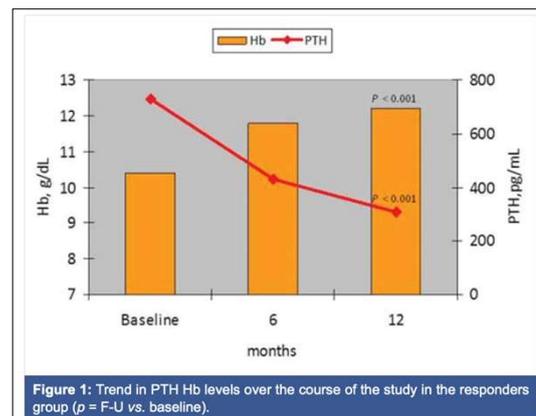
Effects of secondary hyperparathyroidism treatment on hemoglobin levels and erythropoietin doses in hemodialysis patients

Carlo Massimetti^{1*}, Antonio Bellasi² and Sandro Feriozzi¹

¹Nephrology and Dialysis Unit, Belcolle Hospital, Viterbo, Italy

²Department 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^{1,2}, Shinya Nakatani³, Daijiro Kabata⁴, Katsuhito Mori⁵, Ayumi Shintani⁶, Hisako Yoshida⁴, Kanae Takahashi⁴, Keiko Ota⁶, Hisako Fujii⁷, Shinichiro Ueda⁸, Shinichi Nishi⁹, Tatsuya Nakatani¹⁰, Minoru Yoshiyama¹¹, Kiyoshi Goto¹², Takayoshi Hamada¹³, Masahito Imanishi¹⁴, Eiji Ishimura¹⁵, Sosuke Kagitani¹⁶, Yoshikazu Kato¹⁷, Yasuro Kumeda¹⁸, Kiyoshi Maekawa¹⁹, Takayasu Matsumura²⁰, Harumi Nagayama²¹, Yasue Obi²², Yoshiteru Ohno²³, Yoshinori Sai²⁴, Mayumi Sakurai²⁵, Satoshi Sasaki²⁶, Kaori Shidara²⁷, Shigeichi Shoji²⁸, Yoshihiro Tsujimoto²⁹, Kenjiro Yamakawa³⁰, Hideaki Yasuda³¹, Shozo Yodoi³², Masaaki Inaba^{2,3,5} and Masanori Emoto^{2,3,5}

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

Circulation Research

ORIGINAL RESEARCH

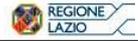


Randomized Trial of Etelcalcetide for Cardiac Hypertrophy in Hemodialysis

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

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^a Roman Reindl-Schwaighofer^a Matthias Lorenz^b
Rodrig Marculescu^c Dietrich Beitzke^d Sebastian Hödlmoser^a

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