

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 2393 DEL 23/12/2022

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO

dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott.ssa ALESSANDRA CORO'

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALL'ESECUZIONE DELLO STUDIO CLINICO NO-PROFIT
"USE OF ETELCALCETIDE FOR PRESERVING VITAMIN K-DEPENDENT PROTEIN
ACTIVITY ITALIAN STUDY (ETERNITY-ITA STUDY)

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott. Carlo Bramezza

*Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale
sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi
informatici dell'Azienda.*

Proponente: UOC AFFARI GENERALI
Anno Proposta: 2022 Numero Proposta: 2672/22

Il Dirigente, Direttore dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: f.to Cristiano Galzian

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione n. 316 del 31/03/2017 si è provveduto ad istituire, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 2174 del 23/12/2016, recante “Disposizioni in materia sanitaria connesse alla riforma del sistema sanitario regionale approvata con L.R. 25 ottobre 2016 n. 19”, il Nucleo per la Ricerca Clinica (N.R.C.) dell'Azienda ULSS7 Pedemontana;
- la citata DGRV n. 2174/2016, Allegato L, richiama l'applicazione della disciplina regionale in materia di sperimentazione clinica (DGR n. 1066/2013 e DGR n. 925/2016), che prevede l'istituzione di un N.R.C. per ciascuna Azienda ULSS della Regione;
- la DGR n. 1066/2013 (Allegato B) prevede che il N.R.C. sia istituito preferibilmente “ presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia delle istituzioni sanitarie, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse” e sia composto “ da professionalità multidisciplinari appartenenti all'ambito sanitario, epidemiologico-statistico, etico-giuridico e organizzativo-gestionale”;
- con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/05/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l'attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09/09/2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23/12/2016.

Rilevato che:

- in data 03/05/2022, ns. prot. 39988, l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR - Sede di Reggio Calabria - , ha inviato la documentazione e richiesto la pertinente autorizzazione al CESC di Vicenza per la conduzione dello studio clinico “*Use of ETEIcalcetide for pReserving vitamiN K-dependent proteln activitY ITALian Study (ETERNITY-ITA Study)*”:

SCHEDA STUDIO CLINICO

Titolo	Autorizzazione alla conduzione dello studio no-profit “ <i>Use of ETEIcalcetide for pReserving vitamiN K-dependent proteln activitY ITALian Study (ETERNITY-ITA Study)</i> ”
Sperimentatori	dr. Paolo Luca Lentini – Direttore dell'U.O.C. di Nefrologia P.O. Bassano
Co-sperimentatori	dr.ssa Claudia Benedetti e dr.ssa Valeria Fuso, dirigenti medici dell'U.O.C. di Nefrologia del P.O. Bassano
Promotore	Consiglio Nazionale delle Ricerche – IFC – Istituto di Fisiologia Clinica - Sede in via Moruzzi, 1 – 56124 - Pisa con Sede secondaria c/o il Grande Ospedale Metropolitano Bianchi-Melacrino - Morelli – Reggio Calabria Responsabili Scientifici dr.ssa Maria Fusaro – Principal

	Investigator, IFC - CNR di Pisa e dr. Giovanni Tripepi – Co-Principal Investigator, IFC-CNR di Reggio Calabria
--	--

- è stato individuato, quale Responsabile dello studio clinico presso questa Azienda, il dr. Paolo Luca Lentini, Direttore dell'U.O.C. Nefrologia del P.O. Bassano;
- in data 16/08/2022, ns. prot 72597, il dr. Paolo Luca Lentini ha chiesto la valutazione e l'autorizzazione allo svolgimento dello studio suddetto;

Tenuto conto che:

- il Coordinatore del N.R.C. Aziendale in data 12/08/2022, ha verificato - considerata la regolarità della documentazione presentata dallo sperimentatore - la fattibilità locale della ricerca sopra citata;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 06/09/2022, ns. prot. 80114 del 14/09/2022, ha espresso parere favorevole all'unanimità in ordine alla conduzione dello studio di cui sopra;
- trattasi di uno studio no-profit, prospettico-osservazionale di efficacia comparativa, multicentrico sul territorio nazionale con durata di 18 mesi e con l'arruolamento di circa 7 pazienti;
- lo studio si propone l'obiettivo di analizzare gli effetti dell'Etelcalcetide in *real life* sul sistema vascolare e sulle ossa nei pazienti con malattia renale cronica (dialitici) e disordini del metabolismo minerale e osseo (CKD-MBD);
- **nell'obiettivo 1**, lo studio valuterà se l'etelcalcetide aumenta, rispetto al trattamento con Vitamina D o analoghi della Vitamina D, i livelli di proteine vitamina K-dipendenti (VKDP) come BGP ed MGP a 3,9 e 18 mesi dal basale, con conseguente correzione della mineralizzazione ossea e rallentamento della progressione della calcificazione vascolare secondaria alla riduzione dei depositi di calcio nei vasi;
- **nell'obiettivo 2**, lo studio valuterà a 18 mesi se il trattamento con etelcalcetide riduce la progressione delle calcificazioni vascolari (a carico dell'aorta e delle arterie iliache e delle fratture vertebrali) FV;
- l'originalità di questo studio consiste nel fornire per la prima volta dati sulla capacità dell'etelcalcetide nella pratica clinica quotidiana di offrire protezione dalle calcificazioni vascolari e dalle fratture ossee ai pazienti in emodialisi attraverso il miglioramento dei livelli di VKDP in forma attiva e di altri marker vascolari-ossei;
- tutti gli esami biochimici non centralizzati e quelli strumentali nonché la somministrazione dei farmaci oggetto dello studio saranno effettuati come da normale pratica clinica a garanzia della natura osservazionale dello studio;
- lo studio non prevede costi per i centri partecipanti. I costi dello studio (i campioni di sangue per la misurazione dei marker vascolari ossei e relativi costi di consegna e spedizione compreso il ghiaccio secco) saranno a carico di QI.LAB.MED, spin-off dell'Università di Padova (Presidente: Prof. Mario Plebani) e dell'Università di Bari - Prof. Maria Grano - per il dosaggio dell'Irisina; le indagini strumentali sono invece considerate comuni nella pratica clinica e suggerite/raccomandate dalle linee guida;
- non sono previsti compensi per gli sperimentatori.

Per quanto sopra, il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali, propone di autorizzare lo svolgimento dello studio no profit dal titolo “ *Use of ETElcalcetide for pReserving vitamiN K-dependent proteln activitY ITALian Study (ETERNITY-ITA Study)*” presso l'U.O.C. di Nefrologia del P.O. Bassano, sotto la Responsabilità del dr. Paolo Luca Lentini, Direttore della struttura citata

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;
- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;
- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;
- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il D.M. 30/11/2021

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

DELIBERA

1. di prendere atto che il Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 06/09/2022 ha espresso parere favorevole in ordine alla conduzione dello studio "*Use of ETEIcalcetide for pReserving vitamiN K-dependent proteln activitY ITALian Study (ETERNITY-ITA Study*" come da documentazione agli atti del presente provvedimento;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio sotto la diretta Responsabilità del dr. Paolo Luca Lentini, Direttore dell'U.O.C. Nefrologia del P.O. Bassano;
3. di dare atto che il dr. Paolo Luca Lentini e i Co-sperimentatori dr.ssa Valeria Fuso, e la dr.ssa Claudia Benedetti, dirigenti medici dell'U.O.C. di Nefrologia del P.O. Bassano, sono autorizzati a svolgere l'attività di ricerca al di fuori dell'attività istituzionale;
4. di stabilire che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal protocollo di studio, dalla normativa vigente in ambito di sperimentazioni e dalle norme di buona pratica clinica (GCP) e che allegato alla presente deliberazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;
5. di dare atto che ai sensi dell'art.8 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche (deliberazione n. 1477/2022):
 - a) il Responsabile della Sperimentazione durante il corso dello studio è tenuto a comunicare al CESC, per il tramite del NRC, le informazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull'andamento della ricerca, ogni evento o reazione avversa, l'interruzione anticipata di uno studio, con l'indicazione dettagliata dei motivi e degli eventuali risultati

parziali ottenuti

- b) lo Sperimentatore si impegna a fornire annualmente al CESC un rapporto scritto sullo stato di avanzamento dello studio (monitoraggio periodico) e una relazione analitica alla conclusione dello studio e pubblicazione se prevista
- 6. di precisare che dall'esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all'Azienda e che la misurazione di specifici biomarcatori verrà effettuata presso l'Università di Padova a spese di QI.LAB.MED, così pure il dosaggio dell'Irisina presso l'Università di Bari;
- 7. di dare atto che il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
- 8. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all'albo del sito istituzionale dell'Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.



STUDIO NO-PROFIT

Titolo dello Studio Osservazionale di Efficacia Comparativa

Use of **ETelcalc**etide for **pReserving** vitam**IN** K-dependent prote**In** activit**Y** **ITAl**ian Study
(**ETERNITY- ITA Study**)

RAPPRESENTANTE LEGALE DEL CENTRO PROMOTORE E COORDINATORE

Dr. Giorgio Iervasi – Direttore dell’Istituto di Fisiologia Clinica del CNR.

PI/CO-PI and Work Group(s)

Responsabili Scientifici: Fusaro Maria (Principal Investigator, IFC-CNR di Pisa, Italia) &

Giovanni Tripepi (Co-Principal Investigator, IFC-CNR di Reggio Calabria, Italia).

Comitato Scientifico: Prof. Francesca Mallamaci, Prof. Maurizio Gallieni, Prof. Mario Plebani

Sono previsti 4 Gruppi di lavoro:

WP1: Supervisione, raccolta dati e analisi statistica dei dati (Fusaro, Mallamaci, Gallieni, Plebani, Tripepi, Marino, Aghi);

WP2: Supervisione Clinica (Fusaro, Mallamaci, Gallieni);

WP3: Analisi di Laboratorio (Plebani, Zaninotto and Grano);

WP4: Diagnosi Strumentale di calcificazioni vascolari e fratture vertebrali (Fusaro, Bazzocchi, Guglielmi, Taddei/Schileo, Sella, Giannini)

WP5: Informatici (Versace, Vilasi)

Obiettivi

Lo studio si propone l’obiettivo di analizzare gli effetti dell’Etelcalcetidide sul sistema vascolare e sulle ossa nei pazienti con malattia renale cronica e disordini del metabolismo minerale e osseo (CKD-MBD). **Tutti gli esami biochimici non centralizzati e quelli strumentali nonché la somministrazione dei farmaci oggetto dello studio saranno effettuati come da normale pratica clinica a garanzia della natura osservazionale dello studio.**

Nell’obiettivo 1, lo studio valuterà se l’etelcalcetidide aumenta, rispetto al trattamento con Vitamina D o analoghi della Vitamina D, i livelli di proteine vitamina K-dipendenti (VKDP) come BGP ed MGP a 3, 9 e 18 mesi dal basale, con conseguente correzione della mineralizzazione ossea e rallentamento della progressione della calcificazione vascolare secondaria alla riduzione dei depositi di calcio nei vasi.



Nell'obiettivo 2, lo studio valuterà a 18 mesi se il trattamento con etelcalcetide riduce la progressione delle calcificazioni vascolari (a carico dell'aorta e arterie iliache) e delle Fratture Vertebrali (FV). L'originalità di questo studio consiste nel fornire per la prima volta dati sulla capacità dell'etelcalcetide nella pratica clinica quotidiana di offrire protezione dalle calcificazioni vascolari e dalle fratture ossee ai pazienti in emodialisi attraverso il miglioramento dei livelli di VKDP in forma attiva e di altri marker vascolari-ossei.

Patologia di interesse	Intervento/trattamento	Fase
Malattia Renale Cronica, alterazioni del metabolismo minerale e osseo, Osteodistrofia renale, Calcificazione vascolare, Iperparatiroidismo; Secondario, renale	Farmaco: Etelcalcetide	Trattasi di uno studio osservazionale prospettico di efficacia comparativa (non interventistico).

Le calcificazioni vascolari (CV) sono una complicanza comune delle malattie minerali e ossee connesse alla malattia renale cronica (CKD-MBD). Nei pazienti con CKD, la prevalenza delle calcificazioni aortiche è maggiore rispetto alla popolazione generale ed anche in CKD si è evidenziata una loro associazione con una maggiore frequenza di fratture ossee (1). La patogenesi delle calcificazioni vascolari nei pazienti con CKD è multifattoriale e tra i fattori causali più rilevanti vi è il sovraccarico di calcio e fosforo caratteristico dell'iperparatiroidismo secondario (HPT) (2). La proteina vitamina K-dipendente, Matrix Gla Protein (MGP), è tra gli inibitori della CV quella più importante poiché correlata sia allo sviluppo che alla progressione della calcificazione vascolare stessa (3). Recentemente un'altra proteina vitamina K-dipendente, la Bone Gla Protein (BGP) o Osteocalcina (nota per il suo ruolo nell'ambito della mineralizzazione ossea) è stata identificata come un inibitore delle calcificazioni vascolari (4, 5). Precedenti studi hanno anche dimostrato che l'irisina, la miochina che ha un ruolo cruciale nell'asse muscolo-osso (6), è risultata significativamente più bassa nei pazienti in emodialisi rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, all'interno del gruppo dei pazienti in emodialisi, l'irisina era significativamente più ridotta in quelli con calcificazioni vascolari rispetto ai pazienti senza calcificazioni (7). L'attuale paradigma per ridurre il rischio di sviluppo e di progressione delle calcificazioni vascolari ruota attorno alla riduzione dell'ormone paratiroideo (PTH), del calcio e del fosforo. In particolare, le recenti linee guida *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) raccomandano come obiettivo quello di ridurre i livelli di PTH di 2-9 volte il limite superiore normale (2). In questo scenario, l'Etelcalcetide si colloca come un nuovo peptide sintetico che in studi clinici ha dimostrato di attivare il recettore sensibile al calcio e di ridurre il PTH, il calcio e



il fosforo (8). I recettori sensibili al Ca^{2+} (CaSR) sono ampiamente espressi nel sistema vascolare, compresi i neuroni perivascolari, le cellule endoteliali vascolari (vascular endothelial cells: VEC) e le cellule muscolari vascolari lisce (vascular smooth muscle cells: VSMC). Si ritiene che livelli costantemente elevati di calcio sierico riducano la sensibilità e l'espressione di CaSR nelle arterie, aumentando così le concentrazioni di Ca^{2+} intra-vascolari attraverso un ciclo di feedback negativo. L'eccesso di calcio intravascolare si deposita gradualmente nelle VSMC e può, in parte, portare alla trasformazione delle VSMC in cellule simili agli osteoblasti, portando alla formazione di calcificazioni vascolari (9). In studi sperimentali, la sovra-espressione del CaSR ha ridotto la deposizione di calcio nelle cellule muscolari lisce dell'aorta umana (HASMC) (9). Rodriguez et al, in ratti uremici con HPT secondario trattati e non trattati con calciomimetici (R-568 o AMG 641), hanno osservato che il trattamento con calciomimetici previene le CV e riduce la mortalità in misura superiore a quanto ci si aspettava da una riduzione del solo calcio e fosforo (10). Inoltre, gli autori hanno attribuito l'azione protettiva dei calciomimetici nei confronti della CV ad un loro potenziale effetto sull'incremento dei livelli di MGP (10, 11). A conferma di questa ultima ipotesi, il nostro gruppo ha condotto un'analisi secondaria dello studio Vitamin K Italian (VIKI), il quale era stato condotto per valutare la prevalenza della carenza di vitamina K nei pazienti in emodialisi e la loro associazione con le CV e FV (12). L'analisi secondaria ha indagato l'associazione tra i pazienti trattati con calciomimetico ed i livelli di VKDP in 387 pazienti emodializzati (5). Da questo studio è emerso che sia i livelli di BGP totale erano circa due volte più elevati (290 contro 158,5 mcg/L, $p < 0,0001$) e che i livelli di MGP totale erano più elevati del 19% (21,5 contro 18,1 mcg/L, $p = 0,04$) nei pazienti trattati con calciomimetici rispetto a quelli non trattati (5, 12). Recentemente inoltre, Yu et al hanno riscontrato nei ratti uremici trattati con Etelcalcetide un contenuto di calcio aortico inferiore rispetto a quelli trattati con Paracalcitolo (13). Sulla base di questi dati abbiamo ipotizzato che l'Etelcalcetide possa migliorare le forme attive (carbossilate) di VDPK, come MGP e BGP, preservando in tal modo sia la salute vascolare (CV aortica ed Iliache) che delle ossa (FV).

Obiettivi/Scopi

Scopo principale: Analizzare l'effetto dell'Etelcalcetide in *real life* sulle forme attive e non di VKDP (MGP totale, MGP dephosphorilated-undercarboxylated, BGP totale, BGP undercarboxylated) nei pazienti in emodialisi.

Disegno dello Studio

Tipo di studio : Studio prospettico-osservazionale di efficacia comparativa

Arruolamento stimato : 160 partecipanti (80 trattati and 80 non trattati con etelcalcetide)

Allocation: Nessuna

Modello di intervento: Nessuna (osservazionale)

Masking: Nessuna

Scopo Principale: Valutare l'efficacia dell'etelcalcetide sui livelli di VKDP come la BGP e MGP in un periodo di 18 mesi.

Titolo Ufficiale: Use of **ET**elcalcetide for **p**Reserving vitami**N** K-dependent prote**In** activit**Y** **ITA**lian Study (**ETERNITY- ITA Study**)

Data effettiva di inizio dello Studio: **Novembre/Dicembre 2021**

Estimated Primary Completion Date : **Maggio/Giugno 2023**

Estimated Study Completion Date : **Maggio/Giugno 2023**

Gruppi

Partecipanti	Trattamenti
<p>Gruppo trattato, n=80</p> <p>Ogni partecipante allo studio che soddisfa i criteri di inclusione/esclusione e che riceve etelcalcetide prescritto dal proprio medico secondo la normale pratica clinica sarà incluso nel gruppo dei trattati.</p>	<p>Farmaco: Etelcalcetide</p> <p>Somministrato per via endovenosa alla fine di ogni seduta dialitica. Il dosaggio varia da 2,5 mg a 15 mg e sarà stabilito dal medico del paziente come da normale pratica clinica.</p> <p>Altro nome: Parsabiv</p>
<p>Gruppo non trattato, n=80</p> <p>Ogni partecipante allo studio che soddisfa i criteri di inclusione/esclusione e riceve il calcitriolo orale o gli analoghi della vitamina D prescritti dal proprio medico curante secondo la normale pratica clinica sarà incluso nel gruppo dei non trattati. I pazienti di questo gruppo saranno abbinati (1:1) ai pazienti del gruppo dei trattati per età e sesso.</p>	<p>Farmaco: Vitamina D o analoghi della Vitamina D</p>



Primary Outcome Measures

L'endpoint primario è il confronto dei livelli delle forme attive e non di VKDP tra pazienti trattati con etelcalcetide e quelli trattati con vitamina D o analoghi della vitamina D. Tra i due gruppi, saranno confrontate le variazioni longitudinali dei seguenti biomarcatori misurati al basale e dopo 3, 9 e 18 mesi di trattamento: MGP totale, MGP dephosphorilated-undercarboxylated, BGP totale e BGP undercarboxylated.

Secondary Outcome Measures:

1. Saranno considerati i seguenti biomarcatori vascolari ed ossei: Calcio, Fosfato, Magnesio, ALP, PTH, 25(OH)D, PH venoso, Procollagene I Intact N-Terminal o P1NP, Telo peptide C-terminale o CTX, Fosfatasi acida tartrato-resistente 5b o TRAP 5bC-Terminal to Intact, Fosfatasi Alcalina Specifica (BSAP), Fibroblast Growth Factor 23 or cFGF23 e iFGF23, Klotho e α -Klotho Solubile, Sclerostina e Sclerostina Bioattiva, DKK1, Fetuina A, Zinco e Irisina.

L'analisi avrà l'obiettivo di analizzare l'evoluzione di questi biomarcatori nei due gruppi durante il periodo di osservazione (basale, 3, 9 and 18 mesi).

2. Valutazione del *serum calcification propensity T₅₀ test* (Pasch et al CI JASN 2012, Nakatani et al 2020)
3. Variazioni dal basale dei seguenti biomarcatori di anemia: Emoglobina (Hb), Ematocrito (Ht), Piastrine (PLTS), Ferro, Ferritina, Transferrina, Saturazione della Transferrina.

L'analisi avrà l'obiettivo di analizzare l'evoluzione di questi biomarcatori nei due gruppi durante il periodo di osservazione (basale, 3, 9 and 18 mesi) e di verificare se il trattamento con etelcalcetide migliora lo stato dell'anemia (per esempio, in termini di riduzione dell'EPO e/o della dose di ferro).

4. Variazioni dal basale dei seguenti biomarcatori routinari: Albumina, KT/V, C-reactive Protein (CRP), Colesterolo, Trigliceridi, Colesterolo HDL, Colesterolo LDL.

L'analisi avrà l'obiettivo di analizzare l'evoluzione di questi biomarcatori nei due gruppi durante il periodo di osservazione (basale, 3, 9 and 18 mesi)

5. Variazioni dal basale della prevalenza delle calcificazioni vascolari (Aorta ed arterie iliache) by lateral Dorsal Lumbar spine x-Ray. Le calcificazioni saranno valutate al basale e dopo 18 mesi. Verificare se il trattamento con etelcalcetide riduce la progressione delle calcificazioni vascolari tra la data di arruolamento ed il 18° mese di osservazione.



6. Variazioni dal basale della prevalenza delle fratture vertebrali (VFs, quantitative vertebral morphometry using dedicated software) by lateral Dorsal Lumbar spine x-Ray. Le fratture saranno valutate al basale e dopo 18 mesi.
Verificare se il trattamento con etelcalcetide riduce la progressione delle fratture vertebrali tra la data di arruolamento ed il 18° mese di osservazione.
7. Variazioni dal basale dei seguenti indicatori strumentali: Total Hip, Femoral neck Bone Mass Density (BMD) by Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), compreso il Trabecular Bone Score (TBS) dove sarà disponibile.
Verificare se il trattamento con etelcalcetide migliora i biomarcatori di BMD e TBS.
8. Analizzare il rapporto tra biomarcatori vascolari ed ossei sugli outcome clinici quali le calcificazioni vascolari e le fratture vertebrali.
9. Analizzare un nuovo sistema di scoring (computer-assisted) delle calcificazioni vascolari con quello derivato tramite CT tridimensionale (14).
10. Valutare l'effetto di etelcalcetide sugli eventi cardiovascolari e la mortalità.
11. Valutare la sicurezza del trattamento con etelcalcetide ed eventuali interazioni con altre terapie concomitanti.

Criteria di inclusione

1. Il/la paziente ha fornito il consenso informato.
2. Il/la paziente ha più di 18 anni
3. Pazienti che effettuano HD tre volte alla settimana ($Kt/V > 1.2$)
4. Concentrazioni di ormone paratiroideo intatto > 500 ng/l allo screening, e concentrazioni di calcio totale $> 8,3$ mg/dl
5. Saranno considerati pazienti nel gruppo dei trattati con etelcalcetide:
 - a. Pazienti che hanno iniziato l'etelcalcetide entro 1 mese prima dell'arruolamento nello studio;
 - b. Pazienti naïve all'uso di calcimimetici per via endovenosa
 - c. Pazienti che hanno sospeso i calcimimetici orali da almeno 1 mese,
 - d. Pazienti che non rispondono o non idonei al trattamento con calcitriolo
6. Nel gruppo di controllo saranno considerati i pazienti in trattamento con calcitriolo o analoghi della vitamina D e che siano per età (± 2 anni) e sesso paragonabili (matching) a quelli del gruppo dei trattati con etelcalcetide.
7. La vitamina D nativa può essere utilizzata in entrambi i gruppi e deve essere somministrata per raggiungere un livello di $25(OH)D > 30$ ng/ml



8. La concentrazione di calcio nel fluido di dialisi deve essere stabile per almeno 4 settimane prima delle valutazioni di laboratorio di screening.
9. Il paziente deve avere un HPT grave come definito da due valori di PTH sierico pre-dialisi di screening di laboratorio > 500 pg/ml, misurati su due controlli di laboratorio consecutivi prima di entrare nello studio. I livelli di PTH dovrebbero essere standardizzati secondo la seguente tabella (Souberbielle et al. *Kidney Int* 2010) (15)

Table 3 | Proposed correcting factors for PTH results based on previous publications^{36,45,48}

No correction:

Bayer PTH Advia Centaur^{36,45}
Access Intact PTH (Beckman Coulter)³⁶
Roche Elecsys PTH⁴⁵
Schering CisBio ELSA⁴⁵
Scantibodies Total Intact PTH⁴⁵

Divide by following factor:

Architect PTH Abbott: /1.3⁴⁸
Beckman Coulter PTH IRMA: /1.2⁴⁵
DiaSorin Intact PTH IRMA: /0.55⁴⁵
LIAISON N-tact PTH: /0.90⁴⁵
Scantibodies Ca-PTH IRMA: /0.55 (the only third-generation assay)⁴⁵

Special case:

DPC Immulite 2000 intact PTH³⁶
If in serum, no change; if in plasma, divide by 1.25

Ca-PTH, calcium-PTH; ELISA, enzyme-linked immunosorbant assay; IRMA, immunoradiometric assay; PTH, parathyroid hormone.

Nel caso la metodica di misurazione del PTH non rientri tra quelle elencate nella tabella sopra descritta, ciò deve essere notificato tramite mail al centro coordinatore (Dr.ssa Marino Carmen: cmarino@ifc.cnr.it), descrivendo nel dettaglio la metodica usata.

10. Fosfatasi alcalina totale superiore al range di normalità, o anche all'interno del range di normalità ma se superiore al tertile dell'intervallo di riferimento per il dosaggio.
11. I pazienti saranno eleggibili solo se presenteranno almeno una CV lieve/moderata dell'aorta (16) e/o delle arterie iliache ed anche almeno una lieve frattura vertebrale (FV) (17, 18)

Criteri di esclusione:

1. Il trattamento precedente con calciomimetici orali (cinacalcet) deve essere sospeso da almeno 30 giorni. Tuttavia, l'inizio recente di calciomimetici per via ev (etelcalcetide) è accettabile, ma i pazienti sono esclusi se il trattamento dura più di 1 mese.
2. I pazienti hanno ricevuto bifosfonati, denosumab o teriparatide nei 12 mesi precedenti lo screening.



3. Il paziente è stato sottoposto a paratiroidectomia nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio o se prevista a breve.
4. Trapianto di rene da donatore vivente programmato durante il periodo di studio
5. Il paziente ha una condizione di salute instabile in base all'anamnesi, all'esame obiettivo e ai test di laboratorio di routine, o è altrimenti instabile a giudizio dello sperimentatore.
6. Malattie metaboliche ossee non correlate al rene (es. Paget, Osteogenesi Imperfetta)
7. Ipertiroidismo non adeguatamente controllato dalla terapia
8. Tumori maligni negli ultimi 3 anni (eccetto tumori cutanei non melanoma o carcinoma cervicale in situ).
9. Gravidanza o allattamento.
10. Pazienti affetti da sindrome del QT allungato
11. Un paziente è escluso dall'arruolamento qualora il medico lo giudicasse non aderente alla necessità di partecipare alle visite programmate e/o alle procedure richieste dalla normale pratica clinica.

Disegno dello Studio

Si tratta di uno studio multicentrico, longitudinale osservazionale di efficacia comparativa. Pertanto, il protocollo non prevede alcun intervento predefinito sia sul dosaggio dei farmaci che sull'esecuzione dei test diagnostici che saranno prescritti/effettuati come da normale pratica clinica. Saranno coinvolti circa 33 centri italiani. Saranno sottoposti a screening almeno 7 pazienti per centro al fine di arruolare auspicabilmente circa 5-6 pazienti per centro partecipante. Lo studio arruolerà 160 pazienti in emodialisi: 80 pazienti trattati con etelcalcetide e 80 pazienti di pari età e sesso trattati con calcitriolo o analoghi della vitamina D. Poiché questo non è uno studio interventistico, i ricercatori non raccomanderanno obiettivi specifici del trattamento con etelcalcetide al di fuori di quelli previsti dalla normale pratica clinica. Pertanto, il nefrologo calibrerà la dose di etelcalcetide a livello individuale al fine di raggiungere il livello target di KDIGO per PTH. Nel gruppo dei trattati con etelcalcetide è ammesso, quando richiesto dalla normale pratica clinica (per correzione dell'ipocalcemia), l'aggiunta di calcitriolo. I campioni di sangue per la misurazione di specifici biomarcatori (che saranno misurati centralmente a spese di QI.LAB.MED, spin-off dell'Università di Padova e dell'Università di Bari Prof Maria Grano) saranno raccolti in concomitanza con il prelievo routinario programmato in ciascun centro partecipante. Al basale verranno raccolti tutti i dati demografici, clinici e biochimici rilevati nel rispetto della legge della privacy dell'unione europea.

Dimensionamento dello studio



In assenza di specifici riferimenti in letteratura sugli effetti di etelcalcetide sui livelli di proteine K-dipendenti, la dimensione del campione (n=160) è stata stabilita considerando sia la modalità di analisi statistica [modelli misti lineari (LMM) o equazioni di stima generalizzate (GEE)] che sarà applicata per testare l'ipotesi principale dello studio e sia la necessità, data la natura osservazionale dello studio, di potere correggere per un numero adeguato di potenziali fattori di confondimento. Poiché il numero di confonditori da potere includere in un modello multiplo avente dati continui come variabili dipendenti deve essere proporzionale al numero dei pazienti (per esempio, 1 variabile ogni 10 pazienti), un campione di 160 pazienti (ed un totale di circa 640 osservazioni raccolte durante la visita basale e le 3 visite longitudinali) permetterà di correggere l'effetto dell'Etelcalcetide sui livelli circolanti di proteine K-dipendenti per un adeguato numero di potenziali fattori di confondimento, sia basali che longitudinali. Tale correzione permetterà di ottenere una stima non soltanto robusta ma anche precisa dell'effetto del farmaco.

Metodi

Analisi statistica

Le variabili normalmente distribuite saranno riassunte come media e deviazione standard, le variabili non normalmente distribuite come mediana e intervallo interquartile, i dati categorici come numeri assoluti e percentuali. Al basale, i confronti tra i gruppi verranno eseguiti mediante T-Test indipendente, Mann Whitney U Test o Chi Square Test, a seconda del tipo e della distribuzione della variabile. I confronti tra i due gruppi delle misurazioni ripetute nel tempo dei biomarcatori verranno effettuati mediante i modelli misti lineari (LMM) o le equazioni di stima generalizzate (GEE). Non verrà applicato alcun metodo di imputazione dei valori mancanti. In queste analisi, l'effetto dell'esposizione all'etelcalcetide nei pazienti trattati rispetto a quelli non trattati sarà studiato in via preliminare includendo la variabile di gruppo, il tempo e il termine di interazione tra la variabile di gruppo e il tempo. L'effetto di potenziali fattori di confondimento sull'efficacia dell'etelcalcetide sarà analizzato correggendo per i tutti i potenziali confonditori in modelli di regressione multipla. Verrà inoltre eseguita un'analisi di sensibilità applicando il *propensity score*. L'analisi principale sarà condotta considerando i pazienti come appartenenti al braccio di trattamento che avevano all'inizio dell'osservazione. Sarà anche effettuata una analisi secondaria che terrà conto di eventuali cross-over. Le analisi di sopravvivenza saranno effettuate con i metodi di Kaplan-Meier e di regressione di Cox. Tutte le analisi statistiche verranno eseguite utilizzando un pacchetto statistico standard (STATA 13 per Windows, USA).



Laboratorio

I seguenti esami di laboratorio verranno eseguiti come da normale pratica clinica:

- biomarcatori di routine come Calcio, Fosfato, Magnesio, ALP, PTH, 25(OH)D, Hb, Ht, Piastrine, Ferro, Ferritina, Transferrina e saturazione della transferrina (calcolatrice: <https://www.pubinfo.vcu.edu/pathlabs/calc/transferrin.html>) saranno misurati presso i laboratori del centro partecipante.

I seguenti biomarcatori saranno eseguiti presso i laboratori centralizzati dell'Università di Padova, ad eccezione dell'Irisina che verrà dosata presso l'Università degli Studi di Bari. Nessun costo né di dosaggio e né di spedizione graverà sui centri partecipanti.

- marcatori vascolari ossei specifici come MGP e BGP totali, dp-ucMGP, ucBGP, Procollagene I Intact N-Terminal o P1NP, telopeptide C-terminale o CTX, fosfatasi acida tartrato-resistente 5b o TRAP 5bC-Terminal to Intact, Bone- Fosfatasi alcalina specifica (BSAP), Fibroblast Growth Factor 23 o cFGF23 e iFGF23, Klotho e α -Klotho solubile, Sclerostina e Sclerostina Bioattiva, DKK1, Fetuina A e Zinco

- Vedi APPENDICE 1.

Esami strumentali

Raggi x

Secondo le attuali indicazioni di buona pratica clinica, i pazienti al basale, eseguiranno una radiografia in latero-laterale del rachide a livello dorso-lombare rispettando le linee guida di esecuzione (vedi APPENDICE 2 Studio ETERNITY-ITA) atte ad una corretta valutazione della morfometria vertebrale quantitativa volta ad identificare la FV intesa come riduzione dell'altezza del corpo vertebrale di almeno il 20% o 4 mm, secondo la classificazione di Genant et al. attraverso l'utilizzazione di un software dedicato (presso l'unità centrale, Università di Padova, Maria Fusaro). Inoltre, con la stessa radiografia verranno valutate le CV dell'Aorta e delle Arterie Iliache (14-17). Inoltre, alla fine del follow-up verrà eseguita un'altra radiografia laterale del rachide lombare dorsale a 18 mesi con la valutazione sempre delle FV e CV Aorta e delle Arterie Iliache. Sia le VC che le FV saranno condotte indipendentemente da due medici ignari delle caratteristiche cliniche del paziente.

Vedi APPENDICE 2 e 2A

DEXA

Secondo le attuali indicazioni di buona pratica clinica e linee guida (vedi APPENDICE 2 Studio ETERNITY-ITA) verranno eseguite al basale Total Hip, Femoral Neck Bone Mass Density (BMD)



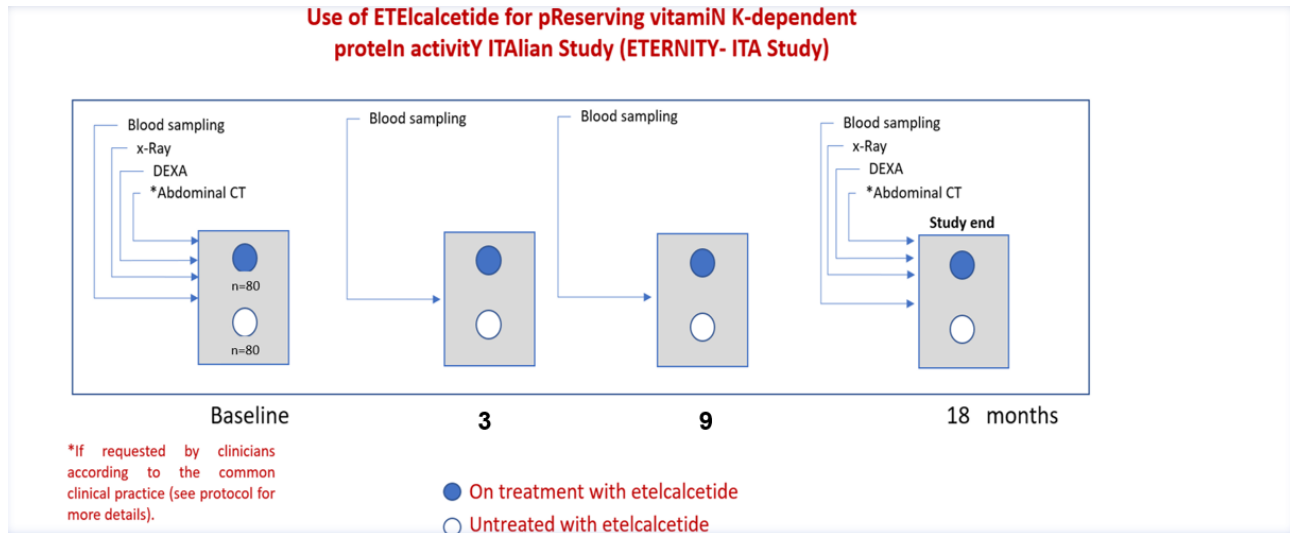
mediante assorbimetria a raggi X a doppia energia (DEXA) incluso Trabecular Bone Score (TBS: se disponibile) presso i centri coinvolti. Inoltre, DEXA e TBS verranno eseguiti nei medesimi siti alla fine del follow-up a 18 mesi.

Vedi APPENDICE 2

TC addominale

Se il medico, in caso di presenza di CV aortiche ed iliache moderate/gravi associate a comorbilità con conseguente maggior rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità, reputerà opportuno eseguire TC addominale questi risultati saranno inclusi nello studio come dati che riflettono la pratica clinica comune. Questo sottogruppo di pazienti con confermate calcificazioni dell'aorta/iliache mediante raggi X sarà scansionato in posizione supina in direzione craniocaudale, utilizzando una TAC a 64 strati senza contrasto, in cui le immagini saranno ottenute con una singola fetta di 5 mm spessore. La calcificazione sarà considerata presente se un'area di ≥ 1 mm² mostra una densità di ≥ 130 unità Hounsfield. Il punteggio AAC sarà calcolato dal decorso dell'arteria renale alla biforcazione dell'aorta nelle arterie iliache comuni. La sezione trasversale dell'aorta addominale su ciascuna fetta sarà divisa radialmente in 12 segmenti. L'indice di calcificazione dell'aorta addominale (ACI) sarà calcolato come segue: $ACI = (\text{punteggio totale per la calcificazione in tutte le sezioni})/12 \times 1/(\text{numero di sezioni}) \times 100$ (%) (14). La misurazione semiquantitativa della CAA sarà condotta in modo indipendente da due medici che non conoscono le caratteristiche cliniche del paziente.

La descrizione generale dello studio (comprese le tipologie di esami clinici e prelievi ematici nel tempo) è riportata nella figura sottostante:



Costi

Lo studio non prevede costi per i centri partecipanti. I costi dello studio (misurazione dei marker vascolari ossei e relativi costi di consegna e spedizione-compreso il ghiaccio secco), saranno supportati dal QI.LAB.MED, spin-off dell'Università di Padova (Presidente: Prof. Mario Plebani) e dall'Università di Bari Prof Maria Grano.

(Le indagini strumentali sono considerate comuni nella pratica clinica e suggerite/raccomandate dalle linee guida).

Referenze

1. Rodriguez-Garcia M, Gomez-Alonso C, Naves-Diaz M, Diaz-Lopez JB, Diaz-Corte C, Cannata-Andia JB; Asturias Study Group. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:239–46.)
2. Ketteler M, Block GA, 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 Jul;92(1):26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006
3. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab.* 2006;24:176–81.)

4. Fusaro M, Gallieni M, Porta C et al (2020) Vitamin K effects in human health: new insights beyond bone and cardiovascular health. *J Nephrol* 33:239–249
5. Fusaro M, Giannini S, Gallieni M, et al. Calcimimetic and vitamin D analog use in hemodialyzed patients is associated with increased levels of vitamin K dependent proteins. *Endocrine*. 2016; 51(2):333-341.
6. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Sep 29;112(39):12157-62. doi: 10.1073/pnas.1516622112. Epub 2015 Sep 15. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Oct 20;112(42): E5763. PMID: 26374841; PMCID: PMC4593131.
7. He L, He W-Y, A L.-T, et al: Lower Serum Irisin Levels Are Associated with Increased Vascular Calcification in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:287-295. doi: 10.1159/000487689.
8. Russo D, Tripepi R, Malberti F et al. Etelcalcetide in Patients on Hemodialysis with Severe Secondary Hyperparathyroidism. Multicenter Study in Real Life. *J Clin Med*. 2019 Jul 20;8(7):1066. doi: 10.3390/jcm8071066.
9. Guo Y, Yang X, He J, Liu J, Yang S, Dong H. Important roles of the Ca²⁺-sensing receptor in vascular health and disease. *Life Sci*. 2018 Sep 15;209:217-227. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.016. Epub 2018 Aug 8. Review.
10. M. Rodriguez, E. Aguilera-Tejero, F.J. Mendoza et al., Effects of calcimimetics on extraskeletal calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 74(Suppl 111), S50–S54 (2008). doi:10.1038/ki.2008.546
11. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ et al. Calcimimetic R-568 decreases extrasosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 795–804.
12. Fusaro M, Noale M, Viola V, et al. Vitamin K, Vertebral Fractures, Vascular Calcifications, and Mortality: VItamin K Italian (VIKI) Dialysis Study. *J Bone Miner Res* 2012;27(11):1-8.



13. Yu L, Tomlinson JE, Alexander ST et al. Etelcalcetide, A Novel Calcimimetic, Prevents Vascular Calcification in A Rat Model of Renal Insufficiency with Secondary Hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int.* 2017 Dec;101(6):641-653. doi: 10.1007/s00223-017-0319-
14. Takayama Y, Yasuda Y, Suzuki S, Shibata Y, Tatami Y, Shibata K, Niwa M, Sawai A, Morimoto R, Kato S, Ishii H, Maruyama S, Murohara T. Relationship between abdominal aortic and coronary artery calcification as detected by computed tomography in chronic kidney disease patients. *Heart Vessels.* 2016 Jul;31(7):1030-7
15. Jean-Claude P Souberbielle, Hubert Roth, Denis P Fouque. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010 Jan;77(2):93-100. doi: 10.1038/ki.2009.374. Epub 2009 Oct
16. Witteman JC, Grobbee DE, Valkenburg HA et al. J-shaped relation between change in diastolic blood pressure and progression of aortic atherosclerosis. *Lancet.* 1994 Feb 26;343(8896):504-7. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91459-1.
17. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cummings SR. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11:984-96.
18. Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, Aparisi F, Krestan C, Adams JE, Link TM. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *Eur Radiol.* 2008;18:1484-96.

APPENDICE 1 (Esami di Laboratorio)

APPENDICE 2 (Esami strumentali)

APPENDICE 2A (x-Ray for QVM)