

IN DEPTH REVIEW

Quali messaggi clinici da un trial "statisticamente inconclusivo"?



Francesco Locatelli¹, Piergiorgio Messa², Antonio Bellasi³, Mario Cozzolino⁴, Marina Di Luca⁵, Giacomo Garibotto⁶, Loreto Gesualdo⁷, Fabio Malberti⁸, Carlo Massimetti⁹, Sandro Mazzaferro¹⁰, M. Cristina Mereu¹¹, Massimo Morosetti¹², Luigi Francesco Morrone¹³, Vincenzo Panuccio¹⁴, Francesco Rapisarda¹⁵, Domenico Russo¹⁶, Domenico Schinella¹⁷

(1) Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di rene, Ospedale Alessandro Manzoni, Azienda ospedaliera della Provincia di Lecco

(2) Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi Ospedale Maggiore-Policlinico, MaRE-IRCCS, Milano

(3) Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como

(4) Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano

(5) Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti Marche Nord, Pesaro

(6) IRCCS AOU San Martino, Ist, Genova

(7) Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico", Bari

(8) Divisione di Nefrologia e Dialisi Istituti Ospitalieri di Cremona

(9) Centro di Riferimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo

(10) Dipartimento Scienze Cardiovascolari Respiratorie Nefrologiche e Geriatriche, Sapienza Università di Roma

(11) UO Nefrologia e Dialisi Ospedale N.S. Bonaria San Gavino Monr.le

(12) Unità Operativa complessa Nefrologia Dialisi G.B. Grassi, Roma

(13) Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi Azienda Ospedaliera Rummo di Benevento

(14) Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene Azienda Ospedaliera "Bianchi - Melacrino - Morelli" Reggio Calabria & Consiglio Nazionale delle Ricerche - I.B.I.M. - Unità Operativa di Supporto, Reggio Calabria

(15) Dipartimento di Medicina - Sezione di Nefrologia Scuola di Specialità in Nefrologia - Università di Catania Az. Osped. - Universitaria Policlinico

(16) Dipartimento: Chirurgie Specialistiche, Nefrologia Università degli Studi di Napoli "Federico II"

(17) Centro Osteoporosi - SOC di Nefrologia AV Azienda Ospedaliera di Pordenone

Abstract

Ad oggi non è ancora stato definito un chiaro legame tra aumentati valori di PTH e mortalità cardio-vascolare.

Lo studio EVOLVE è stato quindi disegnato per valutare se un regime di trattamento del sHPT con cinalcetil, in pazienti in trattamento dialitico cronico (CKD5D), fosse in grado di ridurre il rischio di mortalità e di morbilità cardiovascolare. L'endpoint primario dello studio comprendeva mortalità per tutte le cause e/o per cause cardiovascolari e il tempo al primo evento CV non fatale. Gli endpoints secondari erano: ospedalizzazioni per tutte le cause o per cause cardiovascolari, fratture ossee e paratiroidectomie.

Al termine dello studio, l'analisi "Intention To Treat" (ITT) ha mostrato una riduzione del rischio relativo di raggiungere l'end point primario composito del 7%, statisticamente non significativa (Hazard Ratio: 0,93; Intervallo di confidenza al 95% [95% CI], 0,85-1,02; P = 0,11). L'analisi ITT non tiene tuttavia conto di ciò che accade realmente durante il trial, particolarmente in termini di aderenza alla terapia. In particolare, sebbene la dimensione campionaria dello studio fosse stata accuratamente calcolata, la potenza statistica dello studio è risultata del 54%, sebbene inizialmente fosse stata programmata del 90%. La riduzione della potenza dello studio limita fortemente l'interpretazione dei risultati dello studio EVOLVE. Inoltre, l'analisi dell'end point primario composito, aggiustata per le oltre 40 caratteristiche prespecificate

nel protocollo, inclusa l'età, ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del 12%, dell'end point primario con P “nominalmente significativa”.

Le analisi di sensibilità confermano i risultati delle analisi aggiustate. La “*Lag Time Censoring analysis (LTCA)*”, ha mostrato una riduzione del 15%, “nominalmente significativa”, del rischio relativo di mortalità o di eventi CV non fatali, nel gruppo trattato con cinacalcet quando il periodo di osservazione veniva prolungato per non più di 6 mesi nei pazienti che avevano sospeso prematuramente la terapia sperimentale. Va anche notato che la LTCA ha mostrato che l'effetto di cinacalcet tende a ridursi fino a scomparire dopo circa 12 mesi dalla sospensione del trattamento.

Sebbene gli autori non documentino alcun effetto sul rischio di frattura, le analisi secondarie dello studio EVOLVE hanno mostrato una riduzione “nominalmente significativa” del 60-70% del rischio di paratiroidectomie con un profilo di sicurezza rassicurante anche nel trattamento a lungo termine ed in un'ampia popolazione.

In conclusione lo studio EVOLVE si aggiunge alla lista dei trial clinici randomizzati non conclusivi in Nefrologia. Tuttavia, le analisi esplorative e di sensibilità prespecificate nel protocollo dello studio mostrano una riduzione “nominalmente significativa” del rischio CV e di paratiroidectomia se si considerano l'aderenza alla terapia e le differenze cliniche tra i gruppi trattati all'inizio dello studio (differenza di età).

Parole chiave: dialisi, Paratiroidectomia, Rischio Cardiovascolare, sopravvivenza in dialisi, Studi Randomizzati, studio EVOLVE

Introduzione

L'iperparatiroidismo secondario (sHPT) è una frequente complicanza dell'insufficienza renale cronica (CKD) e le sue conseguenze comprendono: disordini del metabolismo minerale e osseo, con aumento del rischio di fratture, compromissione dell'apparato cardiovascolare (incremento delle calcificazioni vascolari, ipertrofia cardiaca ventricolare), con probabile conseguente incremento della morbilità e della mortalità per cause cardiovascolari (CV) ed aumentato rischio di paratiroidectomia (PTX) [1].

Diversi studi osservazionali, in pazienti con CKD stadio 5 in dialisi (CKD5D) hanno mostrato una correlazione tra livelli elevati di PTH e mortalità, ma è ancora dibattuto se esista realmente una correlazione diretta tra questi due fattori; infatti l'effetto del PTH sulla mortalità si evince per livelli di PTH molto elevati (> 600pg/ml) [2] (full text) [3] (full text). La correlazione tra gli elevati livelli di PTH e mortalità è stata però studiata, nei vari trials clinici, considerando, di fatto, il solo effetto del PTH come *tossina uremica*. Infatti, negli studi clinici, gli effetti del PTH vengono, di norma, aggiustati per i livelli plasmatici di calcio e di fosforo, elementi strettamente correlati all'azione del PTH e per i quali invece è stata mostrata una correlazione diretta con la mortalità [4]. Ciò potrebbe spiegare la mancanza di evidenze certe di una correlazione diretta tra livelli plasmatici di PTH e mortalità. Pertanto potrebbe essere più logico, dal punto di vista clinico, analizzare l'associazione tra livelli di PTH e mortalità, senza aggiustamenti per i livelli ematici di calcio e fosforo. Sta di fatto che, verosimilmente per quanto sopra riportato, ad oggi non è ancora stato definito un chiaro legame biologico tra aumentati valori di PTH e mortalità cardio-vascolare [5] (full text).

Opzioni terapeutiche del sPTH

Le opzioni terapeutiche per il trattamento del sHPT comprendono: restrizione dell'apporto dietetico di fosforo, cauti supplementi di calcio, anche come chelanti del fosforo, chelanti del fosforo privi di calcio, metaboliti attivi della vitamina D [6] (full text) e, nei pazienti CKD 5D, cinacalcet. Cinacalcet può essere usato in associazione con chelanti del fosforo e/o vitamina D [7] (full text). Ovviamente un'adeguata dose dialitica è uno strumento essenziale per il controllo dell'iperfosforemia e quindi del sHPT.

Per quanto concerne il cinacalcet, l'effetto noto del farmaco si esplica sul controllo dei 3 parametri biochimici principali del metabolismo calcio-fosforo, con riduzione dei livelli di Ca, P e PTH.

Negli ultimi anni, tuttavia, gli enti regolatori richiedono sempre più, nel disegno di *trials* clinici, "hard end points" e non solo "end points surrogati od intermedi".

I risultati su *end point* clinici significativi, come ospedalizzazioni per tutte le cause o per cause cardiovascolari, fratture ossee, paratiroidectomie, osservati in analisi *post hoc* in studi con cinacalcet, hanno suggerito di verificare l'ipotesi di una possibile efficacia del farmaco su tali eventi [8], oltre alla riduzione del rischio di mortalità e di morbidità cardiovascolare. A tal fine è stato disegnato lo studio EVOLVE.

Lo studio EVOLVE

Razionale

Lo studio EVOLVE è stato quindi disegnato per valutare se un regime di trattamento del SHPT con cinacalcet, in pazienti con CKD 5 D, fosse in grado di ridurre il rischio di mortalità e di morbidità cardiovascolare, rispetto al regime terapeutico convenzionale, comprendente placebo. L'end point primario dello studio era composito e comprendeva la valutazione della mortalità per tutte le cause e/o per cause cardiovascolari e il tempo al primo evento CV non fatale (infarto del miocardio, ospedalizzazione per angina instabile, scompenso cardiaco, evento vascolare periferico). Lo studio ha arruolato 3.883 pazienti in 22 paesi, risultando lo studio più ampio condotto fino ad oggi nella popolazione di pazienti dializzati [9] (full text) [10] (full text).

Potenza statistica dello Studio EVOLVE

Il disegno dello studio EVOLVE era "event-driven" (cioè guidato dagli eventi) e prevedeva pertanto l'interruzione dell'arruolamento nel momento in cui 1.882 soggetti avessero avuto un evento primario. Secondo il calcolo della dimensione del campione, si è stimato che, per ottenere una potenza statistica del 90% e per dimostrare una riduzione del 20% del rischio dell'evento composito primario associato al trattamento con cinacalcet, sarebbero stati sufficienti 1.882 eventi clinici.

Durante il corso dello studio si sono però presentate varie problematiche, con conseguenti ripercussioni sulla potenza statistica dello studio:

- Il numero degli eventi è stato inferiore a quello previsto; anziché una frequenza dell'evento primario ipotizzata del 23,2%/anno, si è osservata un'incidenza del 20,8%/anno. Ciò ha reso necessario un aumento della durata dello studio, da un periodo di follow up previsto di 2 anni e mezzo, ad un periodo di 4 anni, per una durata complessiva del follow-up di 5 anni (durata complessiva dello studio 6 anni e mezzo: 1 anno e mezzo per il reclutamento dei pazienti e 5 anni di *follow-up*). Alla fine di tale periodo di *follow-up*, necessario per consentire il raggiungimento del numero di eventi previsti, lo studio ha avuto una potenza statistica del 54%, sebbene inizialmente fosse stata programmata una potenza del 90%
- 440 pazienti nel gruppo placebo, hanno interrotto l'assunzione di placebo. Di questi 384 (19,8% dei pazienti assegnati al gruppo placebo) sono stati trattati con farmaco attivo commerciale, cosiddetto "shift" (*drop-in*), per un aumento dei valori di PTH tale da preoccupare l'investigatore-clinico responsabile. Anche nel gruppo cinacalcet 1.207 pazienti (62,0% dei pazienti assegnati al gruppo cinacalcet) hanno interrotto l'assunzione del farmaco assegnato (*drop-out*) per motivi contemplati nel protocollo (trapianto di

rene, paratiroidectomia (PTX), eventi avversi). Gli eventi avversi sono stati causa di interruzione dello studio nel 18,1% dei soggetti nel braccio cinacalcet e nel 13% del gruppo placebo. Tuttavia, in base all’analisi statistica “*Intention to Treat*” (ITT), tutti i pazienti reclutati nello studio sono stati correttamente considerati come appartenenti al braccio di randomizzazione originario, indipendentemente dall’interruzione precoce o meno dell’assunzione del farmaco assegnato (cinacalcet o placebo).

- Per quanto riguarda il profilo del rischio cardiovascolare tradizionale, i pazienti trattati con cinacalcet erano mediamente più anziani e avevano una storia di “*transient ischemic attack*” aumentata del 5,1 %, vs il 3,8% dei pazienti del gruppo placebo, $p < 0,05$.

Questi fattori potrebbero spiegare come mai, all’analisi primaria, le curve di Kaplan Meyer di sopravvivenza dei pazienti randomizzati a cinacalcet o a placebo non raggiungono l’end point composito primario ma hanno un andamento singolare. Le curve, infatti, sembrano dividersi intorno ai due anni dall’inizio dello studio per poi tendere a ricongiungersi. Questo fenomeno (che implica una variazione del rapporto di rischio tra le due popolazioni – *hazard ratio*) potrebbe verosimilmente essere stato condizionato dal passaggio dei pazienti con i più elevati livelli di PTH, dal gruppo placebo al trattamento con cinacalcet commerciale disponibile (*drop in*) o in alternativa ad un bias di sopravvivenza (*survival bias*).

Considerando quindi la potenza statistica finale raggiunta dallo studio (54% vs 90% stimata inizialmente), i risultati delle analisi secondarie di sensibilità, peraltro previste dal protocollo, possono essere clinicamente rilevanti. Una potenza statistica del 54% significa, infatti, che abbiamo circa il 50% di probabilità di non osservare un numero sufficiente di eventi compositi primari, per evidenziare una reale differenza tra cinacalcet e placebo. In altre parole abbiamo un rischio del 50% che un eventuale vantaggio clinico del farmaco in studio possa sfuggire.

Analisi statistiche e fattori influenzanti i risultati dello studio EVOLVE

Analisi “Intention To Treat”

L’analisi “*Intention To Treat*” [10] ([full text](#)) dello studio, ha mostrato una riduzione del rischio relativo di raggiungere l’end point primario composito del 7%, statisticamente non significativa (Hazard Ratio: 0.93; Intervallo di confidenza al 95% [CI], 0.85 - 1.02; $P = 0.11$). L’end point primario dello studio non è quindi stato raggiunto. Le problematiche sopra descritte, avendo fortemente ridotto il potere statistico dello studio, potrebbero aver contribuito in modo significativo, al mancato raggiungimento del risultato positivo.

Analisi “Per Protocol” – *Lag Time Censoring analysis*

Vi sono altre considerazioni utili per meglio comprendere i risultati dello studio EVOLVE. L’analisi ITT è l’analisi fondamentale degli studi clinici ed è correttamente richiesta dalle autorità regolatorie, per la registrazione di un farmaco o per una nuova indicazione di un farmaco già disponibile per altre patologie. Tuttavia, l’analisi ITT potrebbe non essere sempre la più idonea per rispondere da sola a specifici quesiti clinici. L’analisi ITT non tiene conto, infatti, di ciò che accade realmente durante il trial, particolarmente in termini di aderenza alla terapia e le eventuali cause di questa mancata aderenza. Un’analisi che tenga anche conto del reale trattamento ricevuto dal paziente, interrompendo l’osservazione quando il paziente non ha più assunto il trattamento al quale era stato randomizzato e che includa i pazienti sino a che sono rimasti nel trattamento loro assegnato dalla randomizza-

zione, potrebbe fornire utili indicazioni per la pratica clinica quotidiana, valutando la reale efficacia terapeutica del farmaco in studio [11].

Questa analisi aggiuntiva all’analisi ITT è stata fatta nello studio EVOLVE, con la cosiddetta “Lag Time Censoring analysis”.

Analisi aggiustata per i fattori di rischio basali – *Cox analysis*

Nello studio EVOLVE, l’analisi dell’end point primario composito, aggiustata per oltre 40 caratteristiche prespecificate nel protocollo, inclusa l’età, ha mostrato una riduzione statisticamente significativa dell’end point primario del 12%, con una P definita “nominale”, perché non riferita ad un’analisi primaria. Sebbene queste analisi abbiano un valore esplorativo, l’analisi aggiustata per le covariate basali pre-specified, è stata eseguita considerando la possibile interazione della covariate stesse con l’endpoint primario dello studio. L’età era una di queste covariate considerate. L’aggiustamento del modello statistico per l’età, ha prodotto un incremento del 3.2% del rischio relativo di raggiungere l’end point primario nel gruppo placebo, come conseguenza dell’anno di differenza di età al basale tra i 2 gruppi. I pazienti randomizzati al trattamento con cinacalcet erano, infatti, più vecchi di un anno rispetto ai pazienti del gruppo placebo. L’esecuzione dell’analisi aggiustata per le covariate non è determinata dalla presenza di una non omogenea distribuzione delle stesse al basale, bensì dalla loro possibile associazione con l’outcome. Nello specifico dello studio EVOLVE, la covariata “età” è risultata fortemente associata all’outcome mortalità. L’analisi aggiustata per l’età è stata possibile poiché tra l’età (covariata) e la mortalità (outcome) vi è una relazione di tipo qualitativo ma anche quantitativo. L’età non è quindi risultata come un fattore confondente, ma come un modificatore della mortalità (i soggetti più anziani mostrano un beneficio maggiore dal trattamento con cinacalcet). Questo è un punto importante da sottolineare per via del acceso dibattito che si è scatenato su questo aspetto.

Appare interessante quindi, a questo proposito, il Forest Plot (fig. S2 dell’appendice del lavoro originale), [1] che evidenzia un effetto favorevole di cinacalcet nei pazienti con più di 65 anni (HR = 0,99 per i pazienti < 65 anni e HR = 0,74 per i pazienti > 65 anni), tenendo anche conto che, nello studio EVOLVE, solo il 25,6% della popolazione aveva più di 65 anni. Tale effetto più favorevole di cinacalcet nei pazienti più anziani, sembrerebbe da ascrivere alla maggiore incidenza di eventi al di sopra dei 65 anni di età, con conseguente aumento della potenza statistica dello studio in questa popolazione ed aumentata possibilità quindi di dimostrare l’efficacia di cinacalcet sull’endpoint primario. Nel gruppo al di sotto dei 65 anni di età invece, l’incidenza di eventi è stata molto inferiore, non permettendo di raggiungere la potenza statistica sufficiente per rispondere in modo conclusivo al quesito dello studio.

Nel contesto di “aderenza alla terapia” si inserisce “l’analisi di sensibilità” eseguita nello studio sull’end point primario, cosiddetta “Lag Time Censoring”, prespecificata nel protocollo a 6 mesi. Questa analisi ha mostrato una riduzione del 15%, statisticamente “nominalmente significativa”, del rischio relativo di mortalità o di eventi CV non fatali nel gruppo trattato con cinacalcet, rispetto al placebo. Gli Editori del *New England Medical Journal* hanno chiesto che venisse eseguita l’analisi “Lag Time Censoring”, anche al tempo “zero” dalla sospensione del farmaco ed inoltre a 9, 12, e 18 mesi. L’analisi di sensibilità eseguita ai suddetti periodi ha evidenziato come vi sia una consistenza dei risultati, con un andamento lineare tra il tempo dalla sospensione del cinacalcet e la progressiva riduzione dell’effetto del farmaco sull’end point primario (tabella 1 e figura 1). L’effetto del farmaco perde di significatività via via che ci si allontana dal momento in cui il farmaco è stato sospeso e si mantiene per circa un anno dalla sospensione, nei pazienti che realmente assumono il farmaco. Questa osservazione è particolarmente importante alla luce di quanto è successo nella popolazione dello studio EVOLVE, analizzata secondo l’ITT. Infatti, sebbene l’interruzione del farmaco sia stata molto

Tabella 1. Effetto del tempo dalla sospensione del trattamento ("Lag") sull'endpoint primario composito ("Lag Censoring analysis").

Log Duration (months)	Cinacalcet (N=1948)	Placebo (N=1935)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
0	423 (21,7)	463 (23,9)	0,79 (0,69, 0,91)	<0,001
3	594 (30,5)	616 (31,8)	0,83 (0,74, 0,93)	0,002
6	638 (32,8)	658 (34,0)	0,85 (0,76, 0,95)	0,003
9	672 (34,5)	692 (35,8)	0,86 (0,77, 0,96)	0,005
12	705 (36,2)	722 (37,3)	0,87 (0,78, 0,96)	0,008
18	772 (39,6)	768 (39,7)	0,91 (0,82, 1,00)	0,054

Come si può notare l'efficacia del trattamento con cinacalcet, del 21%. Statisticamente "nominalmente" significativo al termine del trattamento, tende a ridursi con la sospensione di cinacalcet, pur restando significativo sino a 12 mesi dalla sospensione di cinacalcet (riduzione del rischio relativo dell'end point primario del 13%, con una P "nominale" di 0,008).

N= numero pazienti randomizzati

frequente (drop in e drop out), solamente il 2,1% dei pazienti randomizzati sono stati persi al follow up per più di 5 anni ed esclusi quindi dall'analisi ITT. In altre parole, la maggioranza dei pazienti che hanno sospeso l'assunzione di placebo o cinacalcet nel corso dello studio, anche per un periodo considerevole di tempo (fino a 5 anni), sono stati inclusi nelle analisi ITT e valutati quindi, indipendentemente dall'assunzione del farmaco loro assegnato dalla randomizzazione [11].

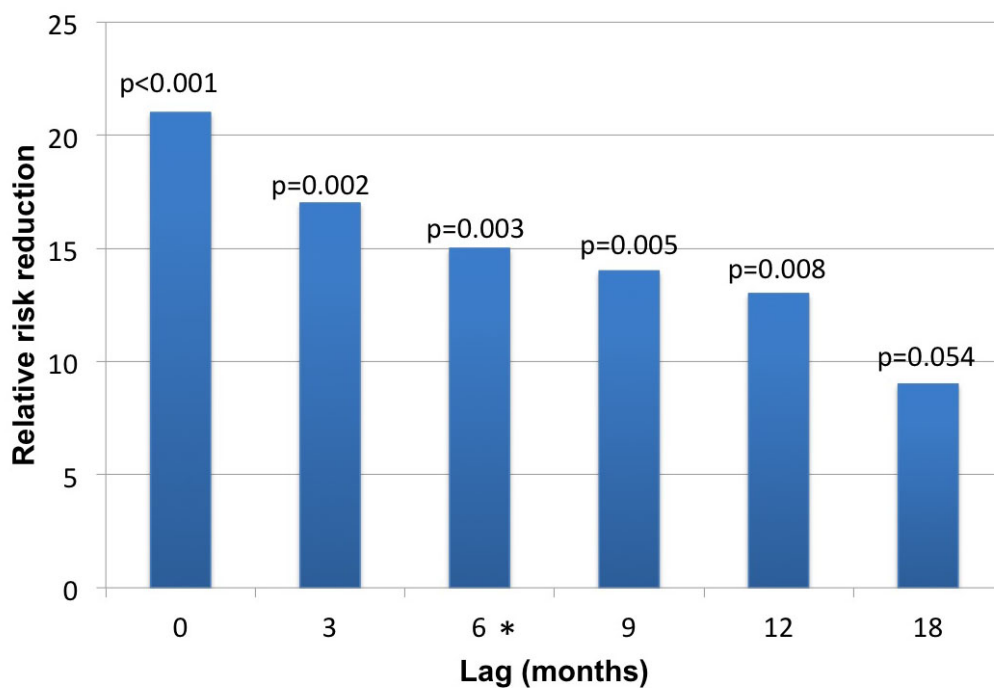


Figura 1. Lag Censoring Analyses: Treatment Effect Appears to Increase as Data Are Restricted to Time on Therapy (Month-by-month data show the effect of lag durations on the primary composite endpoint. Reported P values should be considered nominal. * Prespecified). Data derived from Chertow GM, et al. N Engl J Med 2012 Dec 27;367(26):2482-94.

I risultati della "Lag censoring analysis" suggeriscono, con consistenza di dati, che il cinacalcet funziona laddove vi sia un'aderenza alla terapia, cioè laddove il farmaco sia realmente assunto [11].

Purtroppo non è disponibile, seppur con il significato di una analisi *post hoc*, il dato di mortalità nei pazienti trattati con cinacalcet e che hanno raggiunto e mantenuto valori di PTH a target, rispetto ai pazienti trattati con placebo e che hanno presentato valori di PTH non a target. Questo paragone avrebbe potuto fornire qualche indicazione sul potenziale effetto tossico di iPTH e sui livelli desiderabili di iPTH da raggiungere e mantenere in dialisi.

Paratiroidectomie (PTX)

Gli studi sulle PTX non sono semplici da realizzare, in quanto non vi sono ad oggi criteri univoci per l'indicazione a tale intervento. Alcuni autori, infatti, suggeriscono di procedere a paratiroidectomia, solo dopo 6 mesi di terapia medica inefficace sul controllo del PTH o per valori di PTH > 800 pg/ml o in caso di ipercalcemia o iperfosforemia non controllate, oppure in caso di episodi di calcifilassi e/o in presenza di fratture associate ad iperparatiroidismo.

È importante sottolineare che il ricorso alla PTX si è ridotto nel corso degli ultimi anni, verosimilmente grazie anche alle terapie oggi disponibili, tra cui il cinacalcet.

Dai risultati dello studio EVOLVE si evince che cinacalcet è stato efficace nel ridurre le PTX (endpoint secondario), con una riduzione del rischio relativo del 56%, "nominalmente significativa" (140 PTX nel gruppo cinacalcet vs 278 nel gruppo placebo, $p < 0,001$), con un'incidenza del 7% nei pazienti randomizzati a cinacalcet, rispetto al 14% nei pazienti randomizzati a placebo.

Proprio per la sottolineata variabilità da parte dei clinici nel porre l'indicazione alla paratiroidectomia, lo studio EVOLVE ha anche considerato un'analisi di indicazione alla paratiroidectomia in base a parametri definiti con chiarezza. Anche in questa analisi cinacalcet si è dimostrato "nominalmente significativamente" più efficace rispetto al placebo nel prevenire l'indicazione alla paratiroidectomia.

Fratture

I pazienti con CKD stadio 4 e 5 hanno un'incidenza maggiore di fratture da fragilità ossea rispetto alla popolazione generale e la prevalenza, nei pazienti dializzati, è 0.7% vs 0.1-0.2% nella popolazione generale.

Le fratture hanno un'importante rilevanza clinica per l'elevato rischio di morbilità e di mortalità associate. La mortalità per frattura di femore nella popolazione generale è stimata in circa il 20% nel corso del primo anno successivo alla frattura. Questo dato è ancora più drammatico nei pazienti in dialisi, che presentano un rischio di mortalità, dopo frattura di femore, 2,4 volte maggiore, rispetto ai pazienti senza CKD.

La patologia ossea del paziente dializzato è molto complessa e multifattoriale. Le alterazioni in corso di sHPT, in pazienti in dialisi, interessano infatti il tessuto osseo, alterandone la mineralizzazione, il turnover, il volume, con conseguenze negative sulla qualità e sulla resistenza ossea. Nella popolazione generale, si procede alla valutazione del danno osseo mediante indicatori, come la BMD (*bone mineral density*), che nell'osteoporosi correlano con il rischio di frattura ossea, la più temibile complicanza dell'osso fragile. Tuttavia la valutazione della BMD, nei pazienti dializzati, non è predittiva del rischio di fratture. La misurazione della BMD non sembra quindi un indicatore appropriato per valutare il rischio di

frattura nei pazienti dializzati, così come parlare di osteoporosi nei pazienti dializzati, con sHPT, è riduttivo; il problema della malattia ossea, in questi pazienti, va inquadrato nel contesto più generale della CKD-MBD, laddove altri fattori concorrono alla perdita ossea, quali uso di anticoagulanti ed eparina, chetoacidosi, miopatia, neuropatia, ecc. Il turnover osseo, con i markers ad esso associati, è considerato l'indicatore predittivo più accurato per la valutazione del rischio di fratture, nei pazienti dializzati.

Cinacalcet riduce l'effetto catabolico del PTH sull'osso, effetto che correla con le fratture, quindi i risultati dello studio EVOLVE erano molto attesi anche per questa importante complicanza.

Nello studio EVOLVE l'end point fratture era tra gli end point secondari; l'“analisi ITT” ha mostrato una riduzione dell'11%, non significativa ($p = 0,21$), della prima frattura clinica. Questo risultato deve essere ancora una volta valutato considerando la mancanza di potenza statistica dello studio. Inoltre, nel protocollo, non era prevista una valutazione delle fratture vertebrali tramite l'esecuzione programmata di Rx della colonna dorso-lombare. È infatti importante sottolineare che circa la metà delle fratture vertebrali sono asintomatiche ed un importante limite dello studio EVOLVE è che l'evento frattura veniva raccolto solo come evento clinico. Inoltre l'età media relativamente giovane della popolazione studiata (media 55 anni) costituisce un campione non rappresentativo della popolazione a rischio di fratture quale quella attualmente in dialisi nei nostri centri. Di conseguenza, nello studio EVOLVE, solo il 20% dei pazienti presentava in anamnesi una pregressa frattura, importante fattore predittivo per fratture successive. Per quanto concerne gli indicatori del turnover osseo, nello studio il 59% dei pazienti aveva valori elevati di fosfatasi alcalina, noto indice di aumentato turnover osseo. Sarebbe utile effettuare un'analisi di correlazione tra valori di PTH, markers di turnover osseo ed incidenza di fratture nel corso dello studio.

Calcifilassi

Nello studio EVOLVE sono stati registrati, tra gli eventi avversi, 6 casi di calcifilassi nel braccio cinacalcet vs 18 casi nel braccio placebo ($p < 0,01$), suggerendo un possibile effetto di prevenzione di questa invalidante e temibile complicanza con il trattamento con cinacalcet. Le terapie ad oggi disponibili per il trattamento della calcifilassi includono: l'ossigenoterapia iperbarica, il sodio tiosolfato, i bisfosfonati e la chirurgia (paratiroidectomia e curettage chirurgico delle escare).

Tuttavia, ai fini di una migliore comprensione degli effetti esercitati da cinacalcet sulla calcifilassi, complicanza dalla patogenesi complessa, sarebbe interessante una sottoanalisi dello studio EVOLVE, specifica sui 24 pazienti che hanno manifestato la calcifilassi.

Conclusioni

Anche per altri importanti studi, quali 4D, Aurora ecc., si è giunti alla stessa conclusione dello studio EVOLVE e cioè: “trial non conclusivo”. Tale definizione deriva dal fatto che gli studi non hanno avuto la potenza statistica necessaria per arrivare ad un risultato conclusivo. Questo è un importante spunto di riflessione, anche nell'ottica di disegnare futuri studi randomizzati controllati, con placebo.

Le conclusioni che si possono ricavare dallo studio EVOLVE sono quindi le seguenti:

Nonostante il prolungamento del periodo di *follow up*, necessario al fine di raggiungere il numero di eventi complessivi previsti dal protocollo, l'incidenza di eventi

compositi primari inferiore all'attesa, ha inficiato il risultato finale dello studio, per via di una potenza statistica nettamente inferiore a quella prevista.

La differenza di età tra i pazienti del gruppo placebo e i pazienti del gruppo cinacalcet (un anno più vecchi nel gruppo cinacalcet), ha giocato un ruolo fondamentale nel risultato dell'end point primario, in quanto l'età è il fattore predittivo di mortalità e di eventi cardiovascolari più importante, soprattutto nei pazienti dializzati.

Lo studio EVOLVE ha presentato una notevole percentuale di soggetti "drop out" (dal gruppo cinacalcet) ma ancor di più e stranamente per uno studio con placebo, di "drop in" (dal gruppo placebo a cinacalcet commercialmente disponibile), per motivi di incremento dei valori di PTH dei pazienti, tali da suscitare preoccupazione nei nefrologi curanti dei centri partecipanti allo studio, nefrologi che, per ragioni di "safety", hanno deciso di far abbandonare ai loro pazienti la terapia con placebo e fare loro assumere cinacalcet commercialmente disponibile.

L'analisi "Lag censoring", prevista dal protocollo a 6 mesi dalla sospensione di cinacalcet, mostra che, nei pazienti rimasti in terapia con il farmaco attivo, si sono evidenziate maggiori probabilità di aver benefici dal trattamento e che il beneficio associato a cinacalcet si è ridotto progressivamente, fino a scomparire, ad un anno dalla sospensione del farmaco attivo.

Per quanto concerne l'incidenza di paratiroidectomie (end point secondario), lo studio ha evidenziato che cinacalcet è "nominalmente significativamente" efficace nel ridurre del 60-70% il rischio di PTX, nonostante le problematiche metodologiche sopra evidenziate (in particolare il passaggio a cinacalcet commerciale dei pazienti con elevati livelli di PTH, per decisione dei nefrologi investigatori, per "safety", cioè per ragioni di sicurezza per i pazienti) abbiano potenzialmente ridotto l'entità del beneficio.

Per quanto riguarda l'incidenza di fratture, altro end point secondario, lo studio non ha fornito indicazioni certe sull'efficacia del trattamento con cinacalcet nella riduzione dell'incidenza di fratture. Tuttavia, un importante limite dello studio consiste nel fatto che non erano previsti controlli radiologici seriati programmati del rachide dorso-lombare, sede molto frequente di fratture clinicamente asintomatiche e l'analisi dello studio EVOLVE era limitata alle fratture clinicamente sintomatiche.

La minor incidenza di episodi di calcifilassi nel gruppo trattato con cinacalcet rispetto al gruppo trattato con placebo, è un dato interessante che merita un ulteriore approfondimento, anche in considerazione delle scarse conoscenze e certezze terapeutiche per tale temibile complicanza clinica.

Un dato positivo dello studio EVOLVE è il profilo di sicurezza del cinacalcet, anche nel trattamento a lungo termine, in un'ampia popolazione di pazienti dializzati, di diversa provenienza a conferma delle precedenti più brevi esperienze cliniche.

In conclusione, cinacalcet, nello studio EVOLVE, si conferma un'arma efficace nel controllo dell'sHPT, mentre l'importante indicazione terapeutica aggiuntiva di riduzione della mortalità non ha ricevuto conferma dall'analisi ITT, verosimilmente a causa della molto minore potenza statistica raggiunta dallo studio, rispetto a quanto programmato. Le analisi secondarie, con i limiti propri di tali analisi, hanno tuttavia portato un significativo supporto all'importante quesito se cinacalcet sia anche in grado anche di ottenere una riduzione della mortalità nei pazienti CKD5D [11].

Messaggio dallo studio EVOLVE

EVOLVE: trial non conclusivo per quanto concerne l'"analisi ITT" del composito end point primario. Vi è stata, tuttavia, una significativa positività statistica (con P "nominale") nella riduzione del rischio relativo di raggiungere l'end point primario all'analisi "aggiustata" per i fattori di rischio e per l'interruzione precoce del farmaco. Vi è stata pure una riduzione "nominalmente significativa" del rischio relativo di raggiungere end points secondari quali il rischio di paratiroidectomia.

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Francesco Locatelli ha partecipato ad advisory Board e/o è stato moderatore-relatore a simposi sponsorizzati da Abbott, Amgen-Dompè, Bi Braun, Fresenius, Gambro Hospall, Mitsubishi, Shire.

Bibliografia

[1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement* 2009 Aug;(113):S1-130

[2] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Aug;15(8):2208-18 (full text)

[3] Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004 Sep 23;351(13):1296-305 (full text)

[4] Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Sep;52(3):519-30

[5] Covic A, Kothawala P, Bernal M et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 May;24(5):1506-23 (full text)

[6] Drüeke TB, Ritz E Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Jan;4(1):234-41 (full text)

[7] Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2004 Apr 8;350(15):1516-25 (full text)

[8] Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney international* 2005 Oct;68(4):1793-800

[9] EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 2012 Dec 27;367(26):2482-94 (full text)

[10] EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 2012 Dec 27;367(26):2482-94 (full text)

[11] Locatelli F, Pontoriero G, Tentori F et al. Cinacalcet for cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 2013 May 9;368(19):1843

IN DEPTH REVIEW

What can we learn from a statistically inconclusive trial? Consensus conference on the EVOLVE study results



Francesco Locatelli¹, Piergiorgio Messa², Antonio Bellasi³, Mario Cozzolino⁴, Marina Di Luca⁵, Giacomo Garibotto⁶, Loreto Gesualdo⁷, Fabio Malberti⁸, Carlo Massimetti⁹, Sandro Mazzaferro¹⁰, M. Cristina Mereu¹¹, Massimo Morosetti¹², Luigi Francesco Morrone¹³, Vincenzo Panuccio¹⁴, Francesco Rapisarda¹⁵, Domenico Russo¹⁶, Domenico Schinella¹⁷

(1) Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di rene, Ospedale Alessandro Manzoni, Azienda ospedaliera della Provincia di Lecco

(2) Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi Ospedale Maggiore-Policlinico, MaRE-IRCCS, Milano

(3) Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como

(4) Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano

(5) Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti Marche Nord, Pesaro

(6) IRCCS AOU San Martino, Ist, Genova

(7) Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico", Bari

(8) Divisione di Nefrologia e Dialisi Istituti Ospitalieri di Cremona

(9) Centro di Riferimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo

(10) Dipartimento Scienze Cardiovascolari Respiratorie Nefrologiche e Geriatriche, Sapienza Università di Roma

(11) UO Nefrologia e Dialisi Ospedale N.S. Bonaria San Gavino Monr.le

(12) Unità Operativa complessa Nefrologia Dialisi G.B. Grassi, Roma

(13) Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi Azienda Ospedaliera Rummo di Benevento

(14) Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene Azienda Ospedaliera "Bianchi - Melacrino - Morelli" Reggio Calabria &

Consiglio Nazionale delle Ricerche - I.B.I.M. - Unità Operativa di Supporto, Reggio Calabria

(15) Dipartimento di Medicina - Sezione di Nefrologia Scuola di Specialità in Nefrologia - Università di Catania Az. Osped. - Universitaria Policlinico

(16) Dipartimento: Chirurgie Specialistiche, Nefrologia Università degli Studi di Napoli "Federico II"

(17) Centro Osteoporosi - SOC di Nefrologia AV Azienda Ospedaliera di Pordenone

Abstract

The link between serum parathyroid hormone (iPTH) and cardiovascular (CVS) mortality has not been fully elucidated. The EVOLVE Study was designed to test whether a drug such as cinacalcet, aimed at lowering iPTH, could reduce the astonishingly high cardiovascular risk in patients on maintenance dialysis (CKD-5D). Accordingly, the primary outcome of the study was the combined endpoint of time to death or hospitalization due to CVS factors or from any cause. Time to bone fracture and parathyroidectomy were regarded as secondary endpoints.

At study completion, the 'Intention-To-Treat' analysis documented a non-significant 7% (Hazard Ratio: 0.93; 95% Confidence interval: 0.85-1.02; P = 0.11) reduction of the primary composite endpoint. However, the intention to treat analysis does not take into account adherence to drug regimens or control for factors that may potentially jeopardize the conduction of the study. In particular, in spite of a careful pre-planned study sample calculation, the final power of the EVOLVE study was 54% instead of the assumed 90%, greatly reducing the reliability of study results. Furthermore, the pre-planned multivariable adjustment of the primary endpoint suggests a 'nominally' significant reduction of the risk of the primary composite endpoint when age is entered into the statistical model. The sensitivity analysis further corroborates this result. The 'Lag Time Censoring Analysis (LTCA)' evidenced a 'nominally' significant 15% risk

reduction of the composite endpoint among patients allocated to cinacalcet if the patients' follow-up was terminated 6 months after the study drug discontinuation, as pre-planned in the protocol. It is interesting that the LTCA suggests that the effect of cinacalcet weakened over time and became insignificant after about 1 year from drug discontinuation.

Although authors could not detect any effect of cinacalcet on bone fracture associated with cinacalcet use, the secondary analyses of the EVOLVE trial suggest a 'nominally' significant 60-70% risk reduction of parathyroidectomy and a reassuring safety profile of prolonged exposure to cinacalcet.

In summary, the EVOLVE study adds to the list of inconclusive randomized clinical trials in Nephrology. However, the preplanned exploratory and sensitivity analyses suggest that when imbalances of patients' characteristics at study entry (i.e. age) or study drug discontinuation are considered, a 'nominally' significant risk reduction in CVS and parathyroidectomy associated with cinacalcet treatment is noted.

Key words: bone fracture, cinacalcet, EVOLVE, parathyroidectomy, survival

Introduction

Secondary Hyperparathyroidism (sHPT) is a common metabolic complication of chronic kidney disease (CKD). Numerous epidemiological studies link sHPT to bone mineral abnormalities, increased risk of bone fractures, cardiovascular (CV) disease (i.e. vascular calcification and left ventricular hypertrophy), parathyroidectomy and CV morbidity and mortality [1].

The majority albeit not all available observational studies supports the notion that intact parathyroid hormone (iPTH) correlates with the risk of death especially for iPTH levels above 600 pg/ml [2] (full text), [3] (full text). Nonetheless, whether iPTH is causally associated with unfavorable outcome has not been established yet. Furthermore, available data has considered iPTH as a uremic toxin *per se* and usually the association between iPTH and survival is adjusted for serum levels of calcium or phosphate that have been linked to both iPTH as well as poor survival [4]. The biological complexity of these abnormalities and the concomitant adjustment for correlated factors may explain the conflicting results of different studies and it would be advisable to study the association between iPTH and mortality without adjusting for other parameters of the chronic kidney disease mineral bone disorder (CKD-MBD). Regardless of these considerations, the link between iPTH and mortality is still debated [5] (full text).

Therapeutic options for sHPT

Multiple strategies are commonly adopted to treat sHPT: phosphorous intake restriction, calcium containing and calcium free phosphate binders, various vitamin D metabolites and in patients receiving dialysis (CKD5D), cinacalcet [6] (full text). Of note an adequate dialysis dose allows for phosphate removal and hyperphosphatemia and sHPT control.

Over the past decade the regulatory associations requirements for drug approval has progressively increased the demand for clinical trials designed to test the effect of a new drug on "hard endpoints" rather than surrogate or intermediate endpoints. The effect of cinacalcet is not only on iPTH but it also lowers serum calcium and phosphorous. In addition, preliminary results from "post hoc" analyses of clinical trials designed to investigate the effect of cinacalcet on serological biomarkers, suggested a favorable impact on CV hospitalization, bone fracture and parathyroidectomy, prompting the EVOLVE trial design to shed light on the impact of cinacalcet on hard endpoints.

The EVOLVE study

Rationale

The EVOLVE study was designed to test whether sHPT treatment with cinacalcet versus standard therapy (placebo) could improve survival in CKD5D patients. The primary endpoint was a composite of all-cause as well as CV mortality and time to the first non-fatal CV event (hospitalization due to acute myocardial infarction, unstable angina, CHF, peripheral arterial disease). The EVOLVE study recruited 3.883 patients from 22 countries and is the largest study ever conducted in maintenance dialysis patients [9] (full text), [10] (full text).

Power

The EVOLVE study design is event-driven, meaning that it was anticipated that the study would have been terminated once a total of 1.882 primary endpoint events were accrued. Indeed, according to the study sample calculation, a total of 1.882 events would have been enough to demonstrate a significant (α 0.05) 20% risk reduction of the primary endpoint among cinacalcet treated patients with a power of 90%.

However, a few issues are worth a mention due to the impact of the final results of the EVOLVE study:

- The event rate of the primary endpoint in the overall study cohort was lower than anticipated. Indeed, when the trial was designed it was anticipated an event rate of the primary endpoint of 23.2%/year. However, at study completion the recorded event rate was 20.8%/year. Thus, to increase the number of events, the EVOLVE follow-up was prolonged from the predicted 2.5 years to the actual 5 years resulting (overall study duration 6.5 years: 1.5 year study patients recruitment plus 5 years of follow-up). Irrespective to the study follow-up prolongation and the recording of 1.882 primary endpoint events, the calculated power at study completion was 54% instead of the anticipated 90%.

- 440 patients allocated to the placebo study arm discontinued the study medication. Of these, 384 (19.8% of the overall cohort allocated to the placebo study arm) were switched to cinacalcet (*drop-in*) due to a poor iPTH control. Similarly, in the cinacalcet study arm 1207 (62.0% of the overall cohort allocated to the cinacalcet arm) discontinued the drug (*drop-out*) due to adverse effects, kidney transplantation or parathyroidectomy (PTX). A total of 18.1% and 13.0% of patients allocated to the cinacalcet or the placebo study arm complained of adverse events. However, as the “*Intention-to-Treat (ITT)*” analyses mandates, all patients were considered as if they adhere with the allocated treatment irrespective of drug discontinuation or switching during follow-up.

- A few imbalances of patient characteristics between groups at baseline were noted. Patients allocated to cinacalcet were on average older and more likely to have experienced a transient ischemic attack (5.1% vs 3.8% in the cinacalcet and placebo group, respectively; $p < 0.05$).

All the above-mentioned factors could explain why the Kaplan-Meier survival analysis failed to demonstrate a significant risk reduction associated with cinacalcet use and the peculiar aspect of the survival curves. Indeed, during the first 2 years of follow-up the 2 survival curves diverge while they tend to converge thereafter. This maybe due to a change in the proportionality of the hazards and is likely conditioned by the *drop-in* of patients with higher levels of iPTH or due to a survival bias.

In consideration of the actual study power (54% vs the anticipated 90%), the secondary and sensitivity analyses included in the study protocol may reveal clinically relevant messages. Indeed, a power of 54% implies about a 50% chances to have not recorded a sufficient number of primary endpoint events to show a statistically significant difference between cinacalcet and placebo. In other words, there is about a 50% chance that a real survival benefit associated with cinacalcet may have been missed.

Statistical analyses and factors that may have influenced the EVOLVE trial results

Intention-to-Treat (ITT) analyses.

The ITT [10] (full text) showed a non statistically significant 7% relative risk reduction of the primary composite endpoint (Hazard ratio: 0.93; 95% Confidence Interval (CI): 0.85-1.02; P=0.11). Thus, the EVOLVE study failed to demonstrate a significant risk reduction of the primary endpoint. Nonetheless, all the above-mentioned factors likely affected the final result by reducing the study power.

“Per protocol” analyses: Lag Time Censoring analyses

A few remarks are worth mentioning to better examine the EVOLVE study results. ITT is the fundamental analyses required by the regulatory agencies for drug registration or to expand the drug indication of a compound already on the market. Nonetheless, ITT may not be the most suitable analyses to address specific clinical issues. ITT disregards what really happens during study follow-up, in particular it does not take into account drug adherence and the reasons that lead to drug discontinuation. The “lag time censoring (LTC)” analyses included in the study protocol among the sensitivity analyses is a way to account for the drug adherence. LTC censors the study participant after a pre-specified period of time (lag time) from drug discontinuation and it can provide useful indications on the real impact of a drug on the endpoint of interest. [11]

“Per protocol” analyses: “Cox analyses” adjusted for baseline risk factors

In the EVOLVE study, the multivariable adjusted analyses, adjusted for more than 40 pre-specified patient characteristics (including age), showed a “nominally” (because it is not the primary analyses of the study protocol) significant 12% reduction of the composite endpoint. Though exploratory in nature, all variables entered into the Cox model were checked for potential interactions with other variables and with the outcome of interest. Age is one of the variables entered into the survival models. Adjustment for age, resulted in a 3.2% increase of the relative risk of the primary endpoint in the placebo study arm due to an overall older age (about 1 year) of the patients allocated to cinacalcet. Of note, the variable selection is based on the potential baseline imbalances between groups but rather with their association with the outcome of interest. With regards of age, this variable is associated with the primary study outcome. However, the association between age and mortality is both quantitative as well as qualitative. Age confounded the association between cinacalcet and modified (interaction) the effect of cinacalcet (older subjects experience a greater benefit of cinacalcet). Indeed, the Forrest plot reported in the appendix of the EVOLVE study report (figure S2) [1] suggests a significant effect of cinacalcet in subjects older than 65 years of age (HR: 0.99 and 0.74 for subjects younger and older than 65 years of age, respectively). The increase effect of cinacalcet among older subjects (about 25.6% of the study population were older than 65 years of age) may be due to a greater incidence of the primary endpoint with a substantial increase in the power and accuracy of the statistical analyses.

With regards of drug adherence, the pre-specified “Lag Time Censoring” sensitivity analyses shows a nominally significant 15% risk reduction of the primary endpoint when the follow-up is terminated 6 month after drug discontinuation. The New England Journal of Medicine editors asked to further expand these analyses to 9,12 and 18 months from drug discontinuation. The new set of analyses suggest that the benefit associated with cinacalcet treatment progressively disappears after drug discontinuation and disappears after 1 year (Figure 1). In light of the substantial number of individuals that discontinued the study drug, the LTCA overcame some limitations of the ITT analyses. Though, drug discontinuation in the EVOLVE study was common (drop in and out), only 2.1% of the entire study cohort were lost to follow-up for more than 5 years and excluded from the ITT analyses. Thus, the majority of study patients who discontinued the drug for prolonged period of time (up to 5 years) during follow-up were included in the ITT analyses that tested the impact of cinacalcet independent of drug adherence. The LTCA results suggest that cinacalcet lowered the risk of the composite endpoint among those individuals who complied with drug assignment. [11]

Survival data among cinacalcet treated individuals who achieved and maintained throughout the study follow-up the suggested iPTH target is not available for comparison with placebo treated individuals who did not achieve and maintain the suggested iPTH target. Though this would be a *post-hoc* analysis, it could shed light on the potential harm associated with iPTH and the desired iPTH to achieve and maintain in CKD5D patients.

Risk of parathyroidectomy (PTX)

The lack of consensus on the indications to PTX complicates the endpoint definition. Some authors indicate surgery after 6 months of inefficacious conservative therapy or iPTH values above 800 pg/ml or in case of uncontrolled hypercalcemia or hyperphosphatemia, calciphylaxis, bone fracture associated to sHPT. Notably, the incidence of PTX declined in the recent past possibly due to the available sHPT drugs among the others cinacalcet.

The EVOLVE study results documented a “nominally” significant 56% risk reduction of PTX associated with cinacalcet use (this is a pre-specified secondary endpoint of the study). At study completion, authors report on 140 (incidence: 7%) and 278 (incidence 14%) PTX in the cinacalcet and placebo group, respectively.

Tabella 1. Effetto del tempo dalla sospensione del trattamento (“Lag”) sull’endpoint primario composito (“Lag Censoring analysis”).

Log Duration (months)	Cinacalcet (N=1948)	Placebo (N=1935)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
0	423 (21,7)	463 (23,9)	0,79 (0,69, 0,91)	<0,001
3	594 (30,5)	616 (31,8)	0,83 (0,74, 0,93)	0,002
6	638 (32,8)	658 (34,0)	0,85 (0,76, 0,95)	0,003
9	672 (34,5)	692 (35,8)	0,86 (0,77, 0,96)	0,005
12	705 (36,2)	722 (37,3)	0,87 (0,78, 0,96)	0,008
18	772 (39,6)	768 (39,7)	0,91 (0,82, 1,00)	0,054

Come si può notare l’efficacia del trattamento con cinacalcet, del 21%. Statisticamente “nominamente” significativo al termine del trattamento, tende a ridursi con la sospensione di cinacalcet, pur restando significativo sino a 12 mesi dalla sospensione di cinacalcet (riduzione del rischio relativo dell’end point primario del 13%, con una P “nominale” di 0,008).

N= numero pazienti randomizzati

Due to a lack of consensus in the PTX indication, the EVOLVE study steering committee repeated the analyses with a pre-specified set of indication to PTX. These analyses confirmed the “nominally” significant risk reduction of PTX associated with cinacalcet.

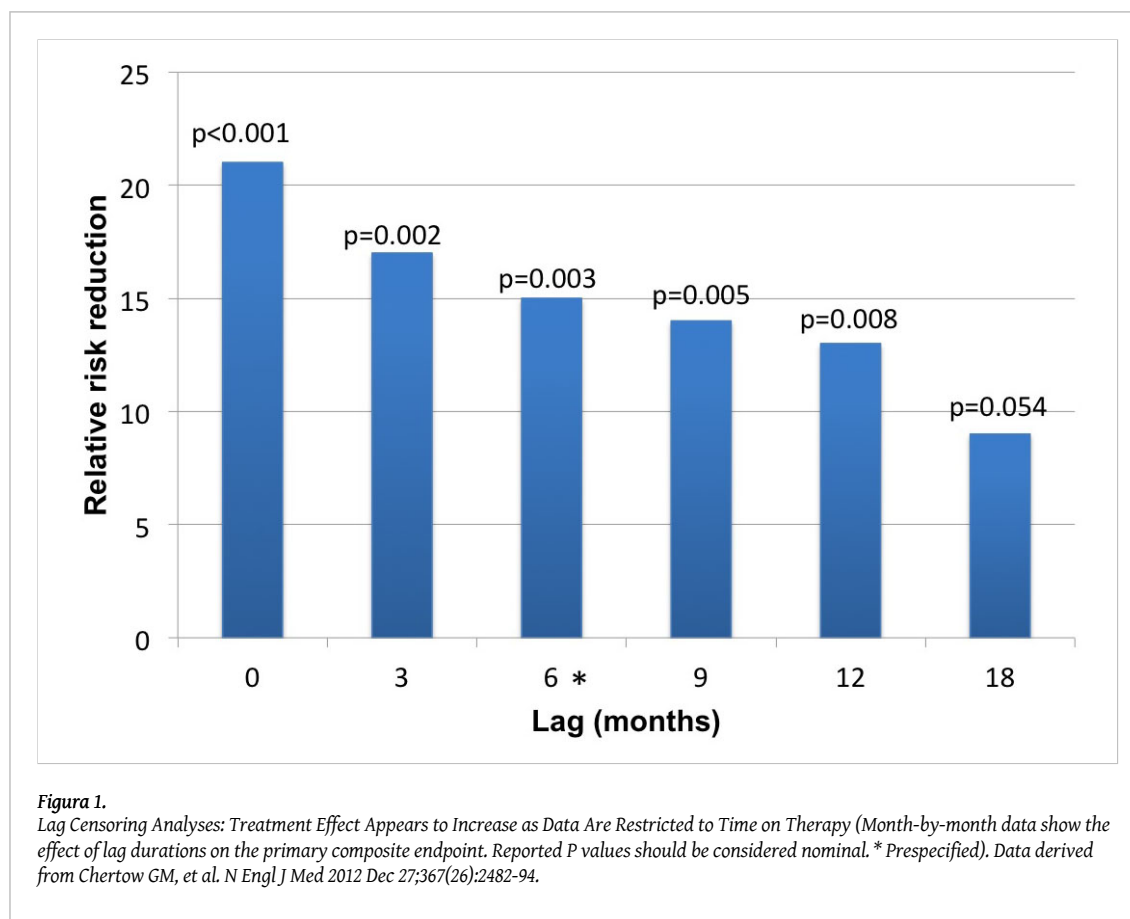
Bone fracture

CKD stage IV and V patients are at increased risk of bone fractures compared to the general population. The reported prevalence are 0.7% and 0.1-0.2% in the CKD5D and general population, respectively.

Bone fracture is a clinically relevant outcome due to the related morbidity and mortality. It is estimated that the one-year mortality risk associated with a femour fracture is about 20% in the general population. In the CKD5D population it is reported a 2.4-fold increased risk when compared to the general population.

Bone fracture is a clinically relevant outcome due to the related morbidity and mortality. It is estimated that the one-year mortality risk associated with a femour fracture is about 20% in the general population. In the CKD5D population it is reported a 2.4-fold increased risk when compared to the general population.

Bone pathology in dialysis patients is complex and multifaceted. Bone abnormalities in CKD patients encompass bone mineralization, volume and turnover defects with negative repercussion on bone quality and strength. A large body of evidence suggests that low bone mineral density (BMD) is linked with increased risk of fracture in osteoporosis and that BMD assessment is the gold standard for risk of bone fracture evaluation in the general population. Nevertheless, BMD does not predict the risk of fracture and it is not a suitable biomarker for CKD patients. Indeed, a low BMD value in CKD5D should not be regarded



as evidence of osteoporosis but rather this piece of information needs to be integrated in the broad spectrum of abnormalities that characterize CKD-MBD as well as the many drugs such as warfarin, heparin and comorbid conditions such as ketoacidosis, neuropathy or myopathy that may be responsible for BMD loss. Thus, markers of bone turnover are likely the most accurate tools for risk of bone fracture prediction in CKD5D.

Cinacalcet lowers iPTH and its catabolic effect at the bone level. In light of the association between iPTH and bone fracture, the EVOLVE study results on the impact of cinacalcet on this clinically meaningful outcome were greatly awaited. In the EVOLVE study, bone fracture was one of the secondary study endpoints. The ITT analyses demonstrated a non-significant ($p=0.21$) 11% risk reduction of the first clinically significant bone fracture. However, the lack of statistical power, of a standardized definition of bone fracture or implementation of a screening for vertebral fracture (i.e. lateral-lateral lumbar spine plain X-ray) should be considered when interpreting these results. Notably the vertebral fractures are among the most common bone fracture in CKD5D patients and about half of these events are asymptomatic. Indeed, one study limitation of the EVOLVE study is that only symptomatic fracture were recorded during follow-up. The relatively young age of the study cohort (mean age 55 years) limits the generalizability of the results in light of the older mean age of the dialysis population in the developed countries. A past medical history of previous bone fracture, a potent predictor of a subsequent fracture, was reported by only 20% of the entire study cohort at study entry. Similarly, increased alkaline phosphatase, a marker of bone turnover, was found in about 59% of the recruited subjects.

Future analyses should investigate the correlation between PTH, markers of bone turnover and risk of bone fracture.

Calciphylaxis

Among the adverse events, a total of 6 and 18 cases ($p<0.01$) of calciphylaxis were recorded in the cinacalcet and placebo study arm, respectively. This finding suggests that cinacalcet may prevent the occurrence of this worrisome complication and may add to the commonly adopted strategies that encompass hyperbaric oxygen therapy, sodium thiosulphate, biphosphonate and surgery (parathyroidectomy and surgical debridement). However, to better elucidate this preliminary finding of cinacalcet on calciphylaxis, it would be advisable to perform *ad hoc* sub-analyses in the 24 patients who developed this serious complication.

Conclusions

The EVOLVE trial adds to the list of “*non-conclusive*” randomized clinical trials (RCT) in Nephrology. This definition relies on the lack of statistical power to demonstrate a survival benefit associated with different compounds. This is an important aspect to think of for future RCTs.

In summary the EVOLVE study take home messages are the following:

- Although the follow-up period of time was prolonged to accrue a sufficient number of events, the lower than expected incidence of the primary composite endpoint substantially reduced the statistical power of the study in spite of the anticipated by the study sample calculation.
- The age difference between study groups (patients allocated to cinacalcet were on average 1 year older than patients allocated to placebo) is a significant confounder that may have af-

affected the study results. Indeed, age is one of the most potent predictor of CV among CKD5D patients.

- The high *drop out* (patients who discontinued cinacalcet) and *drop in* rate (patients allocated to placebo who started cinacalcet due to iPTH increase judged worrisome by the investigators) are other factors that may have contributed to the statistically null results.
- The “*per protocol Lag Time Censoring Analyses*” suggested that when the study follow-up is terminated after 6 months from drug discontinuation, cinacalcet treated subjects showed a survival benefit when compared to placebo treated patients. The survival benefit associated with cinacalcet progressively disappeared until 12 months from drug discontinuation when it became statistically non significant.
- Cinacalcet treatment was associated with a “nominally” significant 60-70% risk reduction of PTX, a secondary endpoint of the EVOLVE study. Notably, as per the primary endpoint, these are ITT analyses that do not account for the patients who were started on cinacalcet during follow-up due to high iPTH values considered harmful by investigators (*drop in*). Thus, the risk reduction of PTX associated with cinacalcet maybe even larger than reported.
- The EVOLVE study did not document any significant risk reduction of bone fractures. Nonetheless, the EVOLVE study limitations may account for at least some of these results.
- Cinacalcet treatment was associated with a “nominally” significant lower incidence of episodes of calciphylaxis. Though of interest this finding deserve further elucidation.
- Treatment with cinacalcet was safe in a large study cohort of CKD5D patients even after a prolonged exposure.

In summary, the EVOLVE study confirmed that cinacalcet is effective and safe in sHPT control. The impact on survival remains to be confirmed since the lower than expected statistical power hampers any conclusions. However, secondary and sensitivity analyses support the notion that cinacalcet impacts on mortality, parathyroidectomy and possibly calciphylaxis, though these analyses are by nature exploratory and hypothesis generating and warrant further testing [11].

Take home messages of the EVOLVE study

EVOLVE study: this is an inconclusive trial. Adjustments for confounders as well as accounting for drug discontinuation strongly suggest a survival benefit associated with cinacalcet. Similar “nominally” significant results were noted for the risk of parathyroidectomy and calciphylaxis. However, these are exploratory analyses and warrant further confirmations.

Francesco Locatelli ha partecipato ad advisory Board e/o è stato moderatore-relatore a simposi sponsorizzati da Abbott, Amgen-Dompè, Bi Braun, Fresenius, Gambro Hospall, Mitsubishi, Shire.

Bibliografia

[1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney

Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international*. Supplement 2009 Aug;(113):S1-130

[2] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2004 Aug;15(8):2208-18 (full text)

[3] Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004 Sep 23;351(13):1296-305 (full text)

[4] Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Sep;52(3):519-30

[5] Covic A, Kothawala P, Bernal M et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 May;24(5):1506-23 (full text)

[6] Drüeke TB, Ritz E Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives.

Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2009 Jan;4(1):234-41 (full text)

[7] Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2004 Apr 8;350(15):1516-25 (full text)

[8] Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney international* 2005 Oct;68(4):1793-800

[9] EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 2012 Dec 27;367(26):2482-94 (full text)

[10] EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 2012 Dec 27;367(26):2482-94 (full text)

[11] Locatelli F, Pontoriero G, Tentori F et al. Cinacalcet for cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 2013 May 9;368(19):1843