

STUDIO "CORONA": I RISULTATI DA ORLANDO COME SONO PRESENTATI/ DIFFUSI?

Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure Kjekshus J et al NEJM 2007 357 in press on line dal 4 novembre 2007, DOI:10.1056/NEJM0a0706202

Critical appraisal a cura di Alessandro Battaglia* e di Saffi-Ettore Giustini^o Comitato Nazionale SIMG Clinical Governance * consulente Dipartimento Farmaceutico ULSS 20 del Veneto ^o responsabile nazionale SIMG Area del Farmaco, Commissione Terapeutica Regione Toscana.

Riportiamo in corsivo il commento di John Kjekshus del dipartimento di Cardiologia del Rikshospitalet university hospital di Oslo (Norvegia), coordinatore di Corona alla Scientific session 2007 dell'American Heart Association (Orlando, 4-7 novembre):

"Se si tenesse soltanto conto dell'end point primario, ossia la riduzione della mortalità combinata per cause cardiovascolari + infarto miocardico (Mi) e stroke, rosuvastatina non uscirebbe troppo bene da CORONA, il primo studio multicentrico randomizzato che ha indagato specificamente il ruolo di questa molecola nella gestione dell'insufficienza cardiaca di origine ischemica. Con soltanto un 8% di vantaggio non statisticamente significativo rispetto al placebo, contro una diminuzione effettiva attesa pari al 16%, non potrebbe certo dirsi un farmaco indispensabile per quegli oltre 5mila pazienti over60 in stadio II-IV secondo la scala NYHA e già in terapia base ottimale per lo scompenso arruolati nel trial. Ma la prospettiva, almeno in parte, cambia in senso positivo se i dati vengono puntualizzati e interpretati (..)"

Un grande studio deve essere reso comprensibile ai medici con messaggi forti e non ambigui, e ciò vale soprattutto se si tratta come in questo caso di un trial randomizzato in doppio cieco con eccellente validità interna. Lo studio ha confrontato rosuvastatina verso placebo assegnando ai due bracci 5011 pazienti di età superiore a 60 anni (41% ≥ 75 anni) affetti da scompenso cardiaco sistolico (FE $\leq 40\%$), in condizioni clinicamente stabili da almeno due settimane e in classe NYHA II-IV. La validità del trial è garantita sia dal disegno in doppio cieco che dalle caratteristiche dell'allocation. Il campione è stato stratificato per età, frazione di eiezione, classe NYHA, presenza di diabete mellito, infarto miocardico, ipertensione arteriosa, colesterolemia, utilizzo di betabloccanti attraverso un'adeguata procedura di randomizzazione studiata per ottenere un perfetto bilanciamento dei due bracci nelle condizioni iniziali. Le dimensioni del campione sono state calcolate prevedendo nel braccio d'intervento una riduzione di hazard rate per l'outcome primario del 16.1% rispetto al braccio di controllo e accettando livelli massimi di errore alfa pari a 5% e di errore beta pari a 10%. Le caratteristiche basali dei due bracci sono state distribuite con uniformità. L'analisi statistica è stata eseguita secondo principio intention to treat.

L'end-point primario è un outcome composito costituito da mortalità cardiovascolare + infarto non fatale + stroke non fatale.

Gli autori hanno analizzato le differenze tra i due bracci anche nell'incidenza di altri end-point secondari ("mortalità da tutte le cause", "mortalità da cause cardiovascolari", "ogni evento coronarico", "peggioramento dell'insufficienza cardiaca", "ospedalizzazioni").

Il follow-up (mediana: 32.8 mesi) è stato eseguito in modo molto accurato: gli autori non riportano per esempio pazienti drop-outers nonostante il gran numero di pazienti coinvolti. L'analisi per sottogruppi riportata dall'articolo è stata interpretata in modo congruo; in particolare gli autori non hanno giustamente enfatizzato l'apparente "significatività statistica" suggerita in alcuni sottogruppi dal range degli intervalli di confidenza (*il cut off per la significatività in presenza di 46 sottogruppi non è 0,05 ma 0,001, vedi oltre*).

Continua John Kjekshus coordinatore dello studio Corona? ²

"(..) se anziché considerare la mortalità combinata, ci si concentra su quella per Infarto Miocardico e Stroke, la diminuzione osservata diventa consistente e significativa, passando dal 10,6 dei controlli al 9% del gruppo trattato con 10 mg di rosuvastatina, una volta al giorno (..) se ciò non ha trascinato verso la significatività il dato complessivo, è perché Infarto Miocardico e Stroke costituiscono una causa di morte relativamente marginale nei pazienti con scompenso, essendo di impatto di gran lunga maggiore le complicanze di quest'ultimo o le polipatologie dell'età avanzata. In aggiunta, tra gli obiettivi secondari la necessità di ospedalizzazione è risultata decisamente inferiore nel gruppo che ha assunto la statina rispetto al placebo (2193 contro 2564 ricoveri in 2,7 anni di follow-up). Aspetto che, in questi pazienti particolarmente compromessi e propensi ad episodi acuti di vario tipo, è tutt'altro che secondario (..) Per finire, merita attenzione un dato non espressamente ricercato, ma rilevante: nonostante la notoria fragilità del soggetto anziano con insufficienza cardiaca e le funzionalità epatiche e renali tendenzialmente poco efficienti, l'aggiunta dell'ipocolesterolemizzante è stata ben tollerata e non ha comportato effetti collaterali né a questi livelli né a carico del muscolo scheletrico e miocardio. Una rassicurazione ulteriore del fatto che l'uso di rosuvastatina può essere considerato globalmente sicuro".

Gli autori riportano infine queste conclusioni:

"(..) in pazienti anziani affetti da insufficienza cardiaca sistolica

a) la rosuvastatina non ha ridotto l'incidenza dell'outcome composito primario: HR 0.92 (0.83-1.02) P = 0.12 (i risultati risultano coerenti anche nei 46 sottogruppi analizzati nel trial).

b) la rosuvastatina non ha ridotto la mortalità da tutte le cause: HR 0.95 (0.86 - 1.05) P = 0.31.

c) la rosuvastatina ha ridotto il numero di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari: Rosuvastatina: 2564 - Placebo: 1293. P < 0.001.

d) la rosuvastatina non ha dimostrato effetti collaterali rilevanti".

Consideriamo questo modo di argomentare particolarmente fuorviante, non solo per le modalità con cui i risultati dello studio vengono presentati dai responsabili alla comunità scientifica ma anche per le potenziali ripercussioni connesse al trasferimento di tali risultati nella pratica clinica

E vediamo perché.

A) Cosa ha potuto realmente dimostrare lo studio CORONA?

Il trial ha dimostrato sostanzialmente che la rosuvastatina somministrata a pazienti anziani scompensati non riduce l'incidenza di importanti end-point cardiovascolari.

Questa mancata efficacia della molecola è confermata anche dalla coerenza dei risultati rilevati per l'outcome primario non solo nel campione in toto ma anche nell'analisi di 46 sottogruppi categorizzati per 23 variabili, in cui i valori nominali dei test di significatività producono valori di P che non raggiungono mai il cut off di significatività statistica aggiustato per i confronti multipli. A questo proposito specifichiamo più in dettaglio che i valori di P dei test di significatività nominali a livello di ciascuno dei 46 sottogruppi risultano tutti superiori a 0,05 eccezion fatta per il sottogruppo BMI > = 26 e il sottogruppo PAD > = 73, caratterizzati rispettivamente da P = 0,024 e da P = 0,017 (calcolati da chi scrive). Questi ultimi due valori non autorizzano però a considerare "significativi" i risultati stessi in quanto, ammettendo per semplicità che le 46 analisi siano statisticamente indipendenti l'una dall'altra, il valore di "cut off" di P per dichiarare significatività statistica *corretto per il numero di confronti eseguiti nell'analisi*, corrisponde a livello nominale a: P<0,00111. Il calcolo di questo cut off è riportato in appendice 2 [2].

² Fonte:

http://giornaledelmedico.com/portal_aree/portal_aree_pianeta_farmaco/portal_aree_pianeta_farmaco_pharma_news/article-4306.view

B) Considerazioni sulla mortalità da infarto e da stroke osservata nel trial

Dalla tabella 2 del testo, di cui si riporta una sintesi (Tabella 1) si evince che le morti per infarto miocardico registrate nel trial sono 15/2514 per la rosuvastatina e 9/2497 per il placebo ($P = 0,22$) e che le morti per stroke sono 35/2514 per la rosuvastatina e 32/2497 per il placebo ($P = 0,73$): per ciascuno dei due singleton end-point i risultati offerti dalla rosuvastatina non sembrano certo incoraggianti, in quanto non sono significativamente diversi nei due bracci.

La tabella 2 consente anche di ricostruire i dati crudi relativi all'outcome composito citato da Kjekshus "morti per infarto + morti per stroke". I due tipi di eventi fatali sono infatti mutuamente esclusivi (*è molto improbabile che un singolo decesso sia giustificato contemporaneamente da infarto miocardico e da stroke..*): allora i "morti per infarto o per stroke" risultano essere $(15+35)/2514$ per il braccio assegnato alla rosuvastatina e $(9+32)/2497$ per il braccio assegnato al placebo ($P=0,35$). Anche in questo caso, nessuna significatività statistica. (*per i calcoli: vedi Appendice 3*).

TABELLA 1 Estratto della tabella 2 del testo originale: eventi fatali nello studio CORONA		
	Rosuvastatina	Placebo
sudden death	316	327
heart failure	193	191
myocardial infarction	15	9
stroke	35	32
pulmonary embolism	2	8
aortic aneurism	0	5
other	20	21
	581	593

In sintesi: in base ai dati presentati dagli autori non è dimostrabile significatività statistica per la differenza riscontrata tra i due bracci per la mortalità da infarto e/o da stroke.

Risulta molto oscuro pertanto a chi scrive a che cosa si riferisse John Kjekshus quando a Orlando (4-7 novembre 2007) affermava che *"la diminuzione dei decessi per infarto e stroke osservata nel braccio assegnato alla rosuvastatina è consistente e significativa"*. Anche se l'analisi di dati crudi può produrre risultati diversi da quelli di una analisi di sopravvivenza queste differenze risultano in genere lievi e vengono per lo più spiegate dall'aggiustamento del modello statistico per tutte le covariate ritenute importanti dagli autori. Aggiustamento che in questo caso non è stato tra l'altro eseguito nel modello di COX adottato (*vedi: Statistical Analysis*) probabilmente perchè gli autori hanno ritenuto sufficiente tener conto di queste variabili nel bilanciamento prodotto dalla randomizzazione stratificata (*vedi: Study procedures*).

C) Considerazioni sui ricoveri ospedalieri registrati nel trial

Nelle loro conclusioni gli autori affermano che la rosuvastatina somministrata in pazienti con insufficienza sistolica non riduce l'incidenza dell'end-point primario o la mortalità generale *ma produce vantaggi in termini di ospedalizzazioni*.

Non siamo d'accordo con l'ultima affermazione in quanto il risultato rilevato sui ricoveri, *fondato sull'analisi di sottoelementi di un end-point secondario*, contiene molti spunti di contraddizione.

Affrontiamo separatamente alcuni punti di discussione.

A) Il problema dell'errore alfa associato al pool di analisi utilizzate "confirmatory use"

Prendendo alla lettera quanto riportato in abstract gli autori hanno accettato l'ipotesi nulla per i risultati rilevati sull'"outcome primario" ($P = 0,12$) e per i risultati rilevati sulla "mortalità generale" ($P=0,31$) mentre hanno riacusato l'ipotesi nulla per le differenze registrate tra i due bracci nel "numero di ospedalizzazioni giustificate da cause cardiovascolari" ($P<0.001$) Così facendo gli autori hanno utilizzato *confirmatory use* [1] le analisi che si riferiscono a tre differenti end-point mentre alla voce "Statistical analysis" era ben chiaro che la numerosità campionaria - e quindi l'effettivo potere informativo del trial - era stata tarata solo sui risultati attesi per l'end-point primario. Nella fattispecie la numerosità campionaria dello studio CORONA (ai valori di errore alfa e beta accettati) era stata calcolata prevedendo nel braccio di intervento una riduzione di hazard rate per l'outcome primario pari al 16%.

Le conclusioni formulate dall'analisi "confirmatory use" dei tre differenti end-point risultano così gravate dall'elevato rischio di errore alfa associato all'esecuzione di confronti multipli sullo stesso campione[1].

Infatti quando i pazienti randomizzati ai due bracci di una ricerca vengono confrontati per più di un end-point, la stima dell'errore alfa associato a un singolo confronto non deve essere basata sui valori della P prodotti dal rispettivo test di significatività ma deve tener conto dell'incremento di errore tipo I^2 prodotto dall'esecuzione di analisi multiple sullo stesso gruppo di soggetti [1].

Utilizzare i risultati riscontrati per altri end-point *non come semplice supporto dei risultati che si riferiscono all'outcome primario (supportive use [1]) o come semplici ipotesi di lavoro* ma, come hanno fatto gli autori, ad integrazione delle conclusioni ricavate dall'analisi primaria coincide in pratica con l'accettare un livello complessivo di errore alfa² molto superiore a quello programmato in sede di calcolo del sample size ($= 0.05$) perchè *questo è il problema di tutti i confronti multipli eseguiti sullo stesso campione* [1].

In altri termini l'errore alfa programmato (0.05) è stato qui speso integralmente per l'analisi primaria: qualsiasi risultato riferito ad end-point secondari dovrebbe essere allora interpretato solo come valore aggiunto da utilizzare: a) a sostegno dei risultati primari; b) in alternativa, come ipotesi di lavoro da sviluppare in successive ricerche.

Nello studio CORONA la probabilità che almeno uno dei tre risultati utilizzati "confirmatory use"[1] ("outcome primario", "mortalità generale", "numero di ospedalizzazioni cardiovascolari") sia dovuto solo al caso può essere stimata entro il range 12% - 39%) (Per i dettagli di questo calcolo: vedi Appendice 1 [1]).

B) La rosuvastatina non riduce il numero di "pazienti ospedalizzati una prima volta"

Ignorando i ragionamenti formulati al punto A e adottando un differente punto di vista potremmo aggiustare il cut off di significatività statistica per ogni risultato ottenuto dal campione per tutti i 16 confronti eseguiti sui due bracci originali del trial (tabelle 2 e 3). Queste metodiche rappresentano varianti del metodo originale proposto da Bonferroni; una di esse è descritta in Appendice 2.

Nella fattispecie ipotizzando che tutte le analisi eseguite sul campione siano indipendenti, i risultati rilevati per ciascuno dei 16 end-point analizzati formalmente dagli autori (tabelle 2 e 3 del testo originale) dovrebbero essere considerati "significativi" solo in presenza di valori di $P < 0,0032$ (e non $< 0,05$ - per i calcoli: vedi Appendice 2).

Pertanto il vantaggio osservato per la rosuvastatina sul "numero dei pazienti ospedalizzati almeno una volta per cause cardiovascolari" (HR = 0.92; intervalli di confidenza 0,85 - 0,99) verrebbe così spiegato solo dall'effetto del caso ($P = 0,04 > 0,0032$) (Tabella II).

² L'errore alfa (errore di tipo I) esprime la probabilità (P) di considerare *erroneamente* reali differenze tra i due bracci che invece sono dovute al caso. In uno studio controllato il valore di P è prodotto dal test di significatività utilizzato. Per convenzione statistica se questa probabilità è bassa ($P < 0.05$) può essere ignorata. Pertanto in presenza di valori di P inferiori a 0.05 le differenze osservate si possano definire "reali" o, meglio, "non casuali". In presenza di valori di P superiori a 0.05 le differenze tra i due bracci si considerano "non reali" o, meglio, "dovute al caso".

TABELLA 2					
OUTCOME: RICOVERI OSPEDALIERI					
Unità di analisi		Placebo	Rosuvastatina		Significatività Cut off =0,0032 ¹
Paziente	n. pazienti ricoverati per ogni causa	1523/2497	1489/2514	0,09	ns
	n. pazienti ricoverati per cause CVD	1164/2497	1104/2514	0,04	ns
	n. pazienti ricoverati per scompenso	669/2497	622/2514	0,11	ns
	n. pazienti ricoverati per angina instabile	71/2497	65/2514	0,56	ns
	n. pazienti ricoverati per cause non CVD	840/2497	839/2514	0,72	ns
Ricoveri	n. ricoveri per ogni causa	4074	3694	0,007	ns
	n. ricoveri per cause CVD	2564	2193	<0,001	significativo
	n. ricoveri per scompenso	1299	1109	0,01	ns
	n. ricoveri per angina instabile	90	74	0,30	ns
	n. ricoveri per cause non CVD	1510	1501		ns

¹cut off calcolato per 16 confronti (vedi Appendice II)

Inoltre anche se i vantaggi rilevati nel braccio di intervento sul "numero di pazienti ospedalizzati almeno una volta per cause cardiovascolari" non fossero casuali, l'importanza clinica di questa affermazione risulterebbe irrilevante. La stima intervallare dell'Hazard Ratio per questo end-point (0,85 - 0,99) indica infatti che il valore reale, quello cioè che caratterizza la popolazione che ha generato il campione dello studio CORONA è compreso con una attendibilità pari al 95% tra un minimo di 0,85 e un massimo di 0,99. Gli intervalli di confidenza non forniscono alcuna informazione sulla precisa posizione di questo valore all'interno del range. Quindi se il valore reale di Hazard Ratio coincidesse con l'estremo 0,85 la rosuvastatina avrebbe dimostrato di ridurre del 15% il numero di "pazienti ricoverati almeno una volta", ma se al contrario coincidesse con l'estremo opposto 0,99 sarebbe sfiorato il valore di uno, che per un Hazard Ratio corrisponde al soddisfacimento dell'ipotesi nulla. In queste condizioni il Number Needed to Treat, ossia il numero di pazienti da trattare per evitare l'outcome in un paziente tenderebbe ad avvicinarsi ad infinito ($NNT=1/ARR$).

Il concetto da focalizzare è che in presenza di intervalli di confidenza così ampi, non può essere considerato "praticamente fruibile" un intervento farmacologico che per produrre benefici minimi richiederebbe di trattare nella peggior della dell'ipotesi un numero di pazienti vicino all'infinito.

C) I dati rilevati sui ricoveri cardiovascolari presentano incoerenze sotto il profilo clinico

Oltre a considerazioni di carattere statistico - metodologico anche alcuni elementi clinici inducono a considerare con riserva i risultati "significativi" valorizzati per l'end-point "ospedalizzazioni cardiovascolari". La rosuvastatina se non ha dimostrato di ridurre significativamente il "numero di pazienti ricoverati almeno una volta per cause cardiovascolari" (vedi sopra) adottando lo stesso punto di vista esplicitato al punto B) ha invece dimostrato di ridurre significativamente il "numero complessivo di ricoveri per cause cardiovascolari" ($P < 0,001 < 0,0032$).

Ciò equivale a dire (l'unità di analisi in tal caso non è il paziente, ma il singolo ricovero) che la rosuvastatina rispetto al placebo ha ridotto del 14% (2193 vs 2564) numero complessivo di "ricoveri cardiovascolari".

La spiegazione di questi risultati appare oscura.

Lo studio era di ampie dimensioni (più di cinquemila pazienti randomizzati), il bilanciamento tra i due bracci nelle condizioni basali era eccellente (vedi tabella 1 dell'articolo), tutti i pazienti

al momento della randomizzazione erano nelle stesse condizioni di compenso clinico e la distribuzione delle classi NYHA tra i due bracci era omogenea. Anche se il risultato può essere spiegato da considerazioni statistiche (l'errore di II tipo associato a questa analisi³ è calcolabile intorno al 52,7%) non risulta chiaro sotto il profilo clinico il motivo per cui il farmaco non abbia ridotto significativamente il "numero di pazienti ricoverati almeno una volta per cause cardiovascolari" (43,9% nel braccio di intervento; 46,6% nel braccio placebo) ma sia stato invece in grado di ridurre significativamente il "numero di ospedalizzazioni cardiovascolari" e quindi il "numero di ospedalizzazioni pro capite per cause cardiovascolari" (2,2 pro capite vs 1,98 pro capite) .

Nello studio CORONA la maggior parte dei risultati secondari riferiti ad end-point diversi dall'ospedalizzazione appare – piuttosto - a sostegno di quanto rilevato per l'outcome primario. Allora, come non è chiaro perchè la molecola sia stata in grado di ridurre il "numero di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari" ma non il "numero di pazienti ospedalizzati per cause cardiovascolari", parimenti non è chiaro il meccanismo con cui la molecola abbia potuto ridurre il "numero di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari".

La rosuvastatina non ha prodotto, infatti, alcun beneficio nell'incidenza dell'outcome composito "morte cardiovascolare + infarto non fatale + stroke non fatale" e, coerentemente, non ha influenzato in alcun modo la "mortalità generale", l'incidenza di "eventi coronarici complessivi", la "mortalità cardiovascolare", la "progressione dell'insufficienza cardiaca" (*Tabella 2 del testo originale*), tutti outcome sicuramente in grado di influire sul "numero di pazienti ospedalizzati per cause cardiovascolari" e sul "numero di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari".

Conclusioni dei revisori

Lo studio CORONA in pazienti anziani affetti da scompenso cardiaco sistolico non ha dimostrato alcun vantaggio sull'incidenza di importanti outcome cardiovascolari (così definiti dall'end-point primario della ricerca).

I risultati rilevati per l'outcome primario sono stati supportati: a) dalla coerenza di quanto rilevato per la maggior parte degli outcome secondari (le differenze tra i due bracci per l'incidenza di "mortalità generale", "mortalità cardiovascolare", "eventi coronarici" sono parimenti non significative); b) dalla coerenza dei risultati rilevati nell'analisi di 43 sottogruppi di pazienti categorizzati da 23 variabili.

Gli effetti della molecola sul «numero di pazienti ricoverati almeno una volta» sono con ogni probabilità dovuti al caso e se non fossero casuali sarebbero comunque clinicamente irrilevanti. L'assenza di benefici per l'incidenza di questo end-point non si concilia tra l'altro con i risultati significativi rilevati a favore della molecola nei confronti del "numero complessivo di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari", l'unico outcome di ospedalizzazione valorizzato nell'abstract dell'articolo.

Pur in presenza di diminuzioni significative del "numero complessivo di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari", la rosuvastatina non ha dimostrato di influenzare l'incidenza di outcome potenzialmente in grado di spiegare questo risultato, *quali l'outcome composito "morte cardiovascolare + infarto non fatale + stroke non fatale", gli "eventi coronarici complessivi", la "mortalità cardiovascolare", la "progressione dell'insufficienza cardiaca"*.

I trial in cui gli effetti del trattamento su un end point primario e su altri end-point risultano contrastanti pongono quindi diversi problemi qualora l'interpretazione non sia improntata da un atteggiamento rigoroso e conservativo ([3,4] *Appendice 4*), essendo le analisi secondarie gravate da aumentata probabilità di errore alfa e di errore beta.

Sarebbe pertanto auspicabile che gli autori basassero le conclusioni delle proprie ricerche solo sui risultati ottenuti per l'outcome primario, perchè - essendo su questi tarata la dimensione campionaria ai livelli di errore alfa e di errore beta accettati - su di essi è basato il reale potere informativo del trial [1],

³ L'errore di II tipo (errore beta) coincide con la probabilità di considerare erroneamente dovuta al caso una differenza tra i due bracci che invece è "reale" (o, meglio: "non dovuta al caso"); oltre all'errore alfa (discusso al punto A) anche l'errore beta è piuttosto frequente nelle analisi secondarie: la numerosità del campione, non essendo stata tarata per i risultati attesi per quel singolo end-point può infatti risultare insufficiente a dimostrare «significatività» per le differenze tra i due bracci osservate per quell'end-point.

Perchè i risultati di una ricerca risultino clinicamente utili deve essere inoltre chiaro a quale contesto e in quali pazienti possano essere applicati. Questo richiede un complesso di informazioni che compongono la validità esterna (applicabilità, generalizzabilità) del trial [5]

In base a quanto esposto nella pratica della medicina generale è pertanto a nostro avviso prudente attendere risultati di ulteriori studi prima di trasferire l'uso di rosuvastatina nella popolazione di pazienti con scompenso cardiaco sistolico over60 in stadio II-IV secondo la scala NYHA e in terapia ottimale.

BIBLIOGRAFIA

1. Moyé LA Multiple Analyses in Clinical Trials - Fundamentals for Investigators Springer - Verlag New York 2003 ISBN 10918937
2. Lagakos SW The Challenge of Subgroup Analyses - Reporting without Distorting NEJM 2006 354:16 1667
3. Freemantle N & al. JAMA 2003; 289: 2554-9
4. Montori VM & al. BMJ 2005; 330: 594-6
5. Rothwell PM. Lancet 2005; 365: 82-93

APPENDICE 1 - Errore di tipo I associato al complesso delle analisi utilizzate "confirmatory use" [1]

$$\xi_K = 1 - \left[\prod_{k=2}^K \left[1 - \alpha_k (1 - D_{k|1,2,3,\dots,k}^2) \right] \right] [1 - \alpha_1]$$

ξ = Errore alfa complessivo associato alle analisi utilizzate "confirmatory use"

k = numero di outcome utilizzati "confirmatory use"

α = valori di P nominali (α_1 = valori di P relativi all' analisi primaria)

D = grado di dipendenza di un outcome rispetto agli altri (es: $D_{3/2,1}$ = grado di dipendenza dell' outcome 3 rispetto all' outcome 2 e all'outcome 1)

APPENDICE 2 - Calcolo del valore di P "cut off" per la significatività statistica in analisi multiple eseguite sullo stesso campione [2]

$$P < 1 - 0,95^{(1/k)}$$

P = cut off per la significatività statistica

K = numero di analisi eseguite

APPENDICE 3 - Calcoli eseguito attraverso il software stata® 9.2

Morti per infarto miocardico

```
. prtesti 2514 15 2497 9,count
Two-sample test of proportion          x: Number of obs = 2514
                                       y: Number of obs = 2497
```

Variable	Mean	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
x	.0059666	.001536			.0029562 .008977
y	.0036043	.0011993			.0012538 .0059549
diff	.0023623	.0019487			-.0014571 .0061816
	under Ho:	.0019506	1.21	0.226	

```
diff = prop(x) - prop(y)          z = 1.2110
Ho: diff = 0

Ha: diff < 0          Ha: diff != 0          Ha: diff > 0
Pr(Z < z) = 0.8871    Pr(|Z| < |z|) = 0.2259    Pr(Z > z) = 0.1129
```

Morti per stroke

```
. prtesti 2514 35 2497 32,count
Two-sample test of proportion          x: Number of obs = 2514
                                       y: Number of obs = 2497
```

Variable	Mean	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
x	.013922	.0023368			.009342 .0185021
y	.0128154	.0022509			.0084037 .0172271
diff	.0011067	.0032446			-.0052526 .0074659
	under Ho:	.0032451	0.34	0.733	

```
diff = prop(x) - prop(y)          z = 0.3410
Ho: diff = 0

Ha: diff < 0          Ha: diff != 0          Ha: diff > 0
Pr(Z < z) = 0.6335    Pr(|Z| < |z|) = 0.7331    Pr(Z > z) = 0.3665
```

Morti per infarto miocardico o per stroke

```
. prtesti 2514 50 2497 41,count
Two-sample test of proportion          x: Number of obs = 2514
                                       y: Number of obs = 2497
```

Variable	Mean	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
x	.0198886	.0027846			.014431 .0253463
y	.0164197	.0025432			.0114351 .0214043
diff	.0034689	.0037712			-.0039224 .0108602
	under Ho:	.0037727	0.92	0.358	

```
diff = prop(x) - prop(y)          z = 0.9195
Ho: diff = 0

Ha: diff < 0          Ha: diff != 0          Ha: diff > 0
Pr(Z < z) = 0.8211    Pr(|Z| < |z|) = 0.3578    Pr(Z > z) = 0.1789
```

Pazienti ricoverati almeno una volta per cause cardiovascolari

. prtesti 2514 1104 2497 1164, count

Two-sample test of proportion

x: Number of obs = 2514
y: Number of obs = 2497

Variable	Mean	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
x	.4391408	.009898			.4197411 .4585405
y	.4661594	.0099831			.446593 .4857258
diff	-.0270186	.0140581	-1.92	0.055	-.054572 .0005349
	under Ho:	.0140631			
diff = prop(x) - prop(y)					z = -1.9212
Ho: diff = 0					
Ha: diff < 0		Ha: diff != 0		Ha: diff > 0	
Pr(Z < z) = 0.0274		Pr(Z < z) = 0.0547		Pr(Z > z) = 0.9726	

APPENDICE 4 - Come si esagerano (o si fabbricano) le prove di efficacia di un farmaco, p. es (da Montori VM & al. BMJ 2004; 329: 1093-6 + bmjcom; fonte L. Pagliaro, modificata)

- Si sceglie come controllo un placebo, o un farmaco poco appropriato, o in dosi subottimali.
- Si valutano end point compositi, senza riportare l'effetto sull'end point principale.
- Si enfatizzano end point compositi secondari e surrogati, nonostante la non significatività di quello/quelli primario/i.
- Si esprimono effetti terapeutici modesti come riduzione relativa (e non assoluta) di rischio.
- Si riferiscono gli effetti benefici ad un intervallo di tempo lungo (morti evitate/10 anni) e gli eventi avversi ad un intervallo di tempo breve (p. es, 1 anno).
-

Tabella 2

The CORONA Study: Prespecified Composite Cardiovascular Outcomes and Fatal and Nonfatal Events – Part I

Variable	Placebo (N=2097)		Revascularization (N=2514)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. of Patients	Event Rate	No. of Patients	Event Rate		
Outcomes						
Primary outcome	732	12.5	682	11.4	0.92 (0.81-1.03)	0.12
Death from cardiovascular causes	487		468			
Nonfatal myocardial infarction	141		115			
Nonfatal stroke	164		89			
Secondary outcome						
Death from any cause	759	12.2	728	11.6	0.95 (0.86-1.05)	0.31
Any coronary event	548	10.0	554	9.3	0.92 (0.82-1.04)	0.18
Fatal event						
Death from cardiovascular causes	583	9.6	581	9.3	0.97 (0.87-1.08)	0.60
Sudden death	127	5.5	116	5.0	0.98 (0.82-1.17)	0.57
In primary outcome	284		284			
In coronary events	283		272			
Worsening heart failure	191	3.1	193	3.1	1.00 (0.82-1.20)	1.00
In primary outcome	137		181			
Myocardial infarction	9	0.2	15	0.2		
In primary outcome	8		9			
In coronary events	8		9			
Stroke	12	0.5	15	0.6		
In primary outcome	11		14			
Pulmonary embolism	8	0.1	2	<0.1		
In primary outcome	7		1			
Acute aortic tear	5	<0.1	0			
In primary outcome	5		0			
Other	21	0.3	30	0.3		
In primary outcome	25		30			