

Note statistiche. A quali rischi espone i propri pazienti il cardiologo che accetta di partecipare ad una sperimentazione clinica senza un'approfondita riflessione sulle evidenze disponibili *a priori*?

Ettore Marubini, Paola Rebora, Giuseppe Reina

Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi, Milano

Key words:

A priori evidence;
Meta-analysis;
Non-inferiority trials.

The aim of this statistical note is to describe the results of the randomized controlled clinical trial TARGET, which compared the effect of tirofiban (new treatment) and abciximab (standard treatment) in patients who were expected to undergo coronary stenting. Primary aim of TARGET was to evaluate the non-inferiority of tirofiban with respect to abciximab, but it concluded in favor of superiority of the standard treatment. The authors of this study point out that a deep consideration regarding *a priori* available evidence could have avoided to expose 2398 patients randomized to tirofiban to the risk of death or non-fatal myocardial infarction.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (5): 344-347)

© 2006 CEPI Srl

Questa nota è stata redatta nell'ambito di una ricerca supportata dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (contratto n. CU02.00264.ST97)

Ricevuto il 2 novembre 2005; nuova stesura il 23 gennaio 2006; accettato il 24 gennaio 2006.

Per la corrispondenza:

Prof. Ettore Marubini

Istituto di Statistica
Medica e Biometria
Università degli Studi
Via G. Venezian, 1
20133 Milano
E-mail:
ettore.marubini@unimi.it

Introduzione

In questa nota l'attenzione è rivolta alla sperimentazione clinica controllata randomizzata (SCCR) TARGET¹, alla quale si è già fatto cenno nella terza di queste note statistiche, dove si era introdotta la misura di effetto "hazard ratio"².

La sperimentazione clinica controllata randomizzata TARGET

Per comodità del lettore si ricorda che TARGET: "... was designed to test whether the small-molecule inhibitor tirofiban (Aggrastat, Merck, West Point, PA, USA) was not inferior to the monoclonal antibody abciximab (ReoPro, Johnson and Johnson, Malvern, PA, USA) in patients who were expected to undergo coronary stenting ...". "The primary endpoint was a composite of death, nonfatal myocardial infarction, or urgent target-vessel revascularization within 30 days after the index procedure" (stent).

Nonostante la brevità del periodo di follow-up (30 giorni), gli autori programmano di analizzare i risultati di TARGET in termini di curve di accadimento dell'evento

composito. Coerentemente, per il confronto tra i due trattamenti, fanno ricorso al rapporto tra i rischi istantanei del verificarsi dell'evento prescelto (hazard ratio). Come illustrato nella seconda di queste note statistiche³ un aspetto cruciale nella programmazione degli studi di non inferiorità consiste nell'individuazione del margine di tolleranza, che permette di definire la regola decisionale, così formulata dagli autori di TARGET: "... the upper bound of the 95% confidence interval of the hazard ratio for the comparison of tirofiban with abciximab had to be less than 1.47" (Figura 1).

Il margine scelto è "... consistent with the preservation of a difference of at least 50% in the effect of abciximab as compared with that of placebo in the EPISTENT trial"⁴.

Nella sezione *Results* si legge che l'analisi fu eseguita su 2398 pazienti trattati con tirofiban e 2411 trattati con abciximab: "The incidence of the primary endpoint was 7.6% in the tirofiban group and 6.0% in the abciximab group". Il limite superiore dell'intervallo di confidenza dell'hazard ratio al 95% risultò 1.57; poiché tale valore supera il margine di tolleranza prefissato in 1.47, facendo riferimento alla Figura 1, si può affermare che la non inferiorità non è dimostrata.

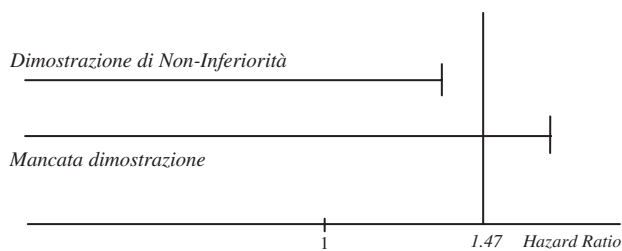


Figura 1. Regola decisionale adottata nella sperimentazione clinica controllata randomizzata di non inferiorità TARGET atta a valutare l'effetto di tirofiban rispetto ad abciximab [HR = hazard (tirofiban)/hazard (abciximab)].

Dato questo risultato, gli autori di TARGET continuano "... we could then assess whether it [tirofiban] was superior to abciximab without statistical penalty, an approach that was prespecified in the protocol and supported by several biostatistical authorities"⁵⁻⁸.

Per quanto consta agli estensori di questa nota, le citate "biostatistical authorities" (ad esempio, EMA⁹) affermano che in uno studio di non inferiorità, in cui si sia dimostrata la non inferiorità del nuovo trattamento rispetto allo standard, è possibile in seconda istanza saggiarne l'eventuale superiorità. In TARGET ci troviamo nella situazione opposta, in quanto la SCCR non ha dimostrato la non inferiorità di tirofiban rispetto ad abciximab e ciò nonostante si vuole saggiarne l'eventuale superiorità (sic!).

Non resta a questo punto che saggiare la superiorità di abciximab rispetto a tirofiban. A tal fine, avendo calcolato anche il limite inferiore dell'intervallo di confidenza, è opportuno fare riferimento alla Figura 2, nella quale si riporta la semiretta dei possibili valori di hazard ratio e l'intervallo di confidenza al 95% menzionato; poiché detto intervallo giace interamente alla destra del valore di hazard ratio uguale a 1 gli autori di TARGET possono concludere a favore della superiorità di abciximab rispetto a tirofiban (si veda la prima di queste note statistiche)¹⁰.

A questo punto è degno di nota osservare che si è programmata e realizzata una SCCR per dimostrare la non inferiorità di tirofiban rispetto al trattamento standard abciximab e si conclude che quest'ultimo è superiore a tirofiban. Dunque, in totale 2398 pazienti sono

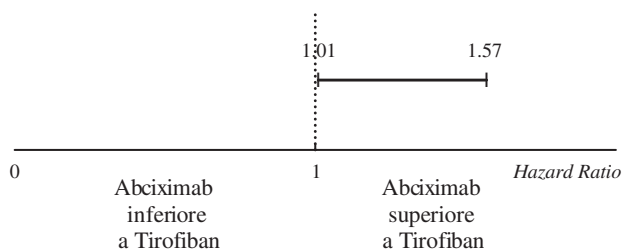


Figura 2. Risultato della sperimentazione clinica controllata randomizzata di non inferiorità TARGET che prova che abciximab è superiore a tirofiban [HR = hazard (tirofiban)/hazard (abciximab)].

stati trattati con un trattamento di efficacia inferiore a quella del trattamento standard! Poiché "Del senno di poi son piene le fosse", qualcuno potrebbe obiettare che questa critica appare ovvia, fatta *a posteriori* alla luce dei risultati di TARGET. Possiamo peraltro chiederci se le evidenze *a priori* a disposizione degli autori di TARGET, utilizzate per giustificare lo studio, non fossero già sufficienti per disincentivarne l'attivazione.

Evidenze disponibili nella programmazione della sperimentazione clinica controllata randomizzata TARGET

Nel paragrafo *Introduzione* di TARGET si legge: "Over the past decade seven large, randomized, placebo-controlled trials involving a total of 16 770 patients who underwent percutaneous interventions have established that the overall reduction in the risk of death or nonfatal myocardial infarction 30 days after adjunctive inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors is 38%. Three glycoprotein IIb/IIIa inhibitors were assessed in these trials"^{4,11-17}. Le tre molecole saggiate contro il placebo sono abciximab (in quattro SCCR), eptifibatide (in 2 SCCR) e tirofiban (in una SCCR). I risultati delle sette SCCR menzionate, relativi a morte e infarto non fatale, sono riportati, in termini di differenza assoluta (d) e relativa (d_r) nella Tabella 1 insieme ai risultati delle due metanalisi da noi eseguite su abciximab ed eptifibatide. La regola decisionale di TARGET implica la preservazione del 50% della differenza dell'effetto di abciximab rispetto a quello del placebo, coerentemente i dati in Tabella 1 utilizzano come indicatore di effetto le differenze, assoluta e relativa.

Appare innanzitutto sorprendente che gli autori di TARGET forniscano un unico valore di differenza relativa (d_r = 38%) per le tre molecole, quando i risultati delle sette SCCR sono eterogenei. Infatti, mentre l'effetto di tirofiban, sebbene la stima puntuale del beneficio sia pari al 18%, non possa considerarsi statisticamente diverso da quello del placebo (gli intervalli di confidenza delle differenze, assoluta e relativa, contengono lo zero [colonne 5 e 7 di Tabella 1]), al contrario le altre due molecole si dimostrano più attive del placebo. In particolare abciximab pone in evidenza una riduzione relativa del rischio di sviluppare i due eventi, morte e infarto non fatale, del 46% (da un minimo del 37 a un massimo del 54%).

Per aiutare il lettore nella comprensione di quanto sarà esposto in seguito è opportuno fare riferimento alla Figura 3, in cui sono evidenziati in modo grafico gli intervalli di confidenza al 95% delle differenze assolute placebo-tirofiban e placebo-abciximab già riportati nella Tabella 1.

Si può notare che i due intervalli di confidenza non si sovrappongono; in altri termini il limite inferiore dell'intervallo della differenza placebo-abciximab è supe-

Tabella 1. Risultati di sette sperimentazioni cliniche controllate randomizzate (SCCR), relative a morte e infarto non fatale, per il confronto dell'effetto di abciximab, eptifibatide e tirofiban con quello del placebo insieme ai risultati delle metanalisi su abciximab e eptifibatide.

SCCR	Trattamento farmacologico	N. pazienti	d	IC 95% δ	d_R (%)	IC 95% δ_R (%)
EPIC	Abciximab	2099	0.030	(0.004,0.055)	31.1	(6.9,49.1)
EPILOG	Abciximab	2792	0.051	(0.031,0.072)	56.5	(41.1,67.8)
EPISTENT	Abciximab	2399	0.049	(0.026,0.073)	48.5	(30.9,61.6)
CAPTURE	Abciximab	1265	0.042	(0.014,0.070)	47.0	(18.8,65.3)
Metanalisi	Abciximab	8555	0.044	(0.032,0.056)	46.5	(37.2,54.4)
IMPACT II	Eptifibatide	4010	0.013	(-0.004,0.031)	16.0	(-5.1,32.9)
ESPRIT	Eptifibatide	2064	0.036	(0.012,0.060)	34.7	(13.0,50.9)
Metanalisi	Eptifibatide	6074	0.021	(0.007,0.036)	23.7	(8.9,36.0)
RESTORE	Tirofiban	2141	0.011	(-0.008,0.031)	18.0	(-15.9,42.0)

d = differenza assoluta; d_R = differenza relativa; IC = intervallo di confidenza.

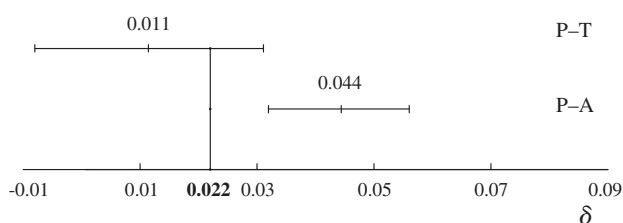


Figura 3. Intervalli di confidenza al 95% delle differenze assolute placebo-tirofiban (P-T) (sperimentazione clinica controllata randomizzata RESTORE, Tabella 1) e placebo-abciximab (P-A) (metanalisi, Tabella 1).

riore al limite superiore dell'intervallo della differenza placebo-tirofiban e ciò suggerisce che, nel confronto con il placebo, il beneficio di abciximab sia maggiore di quello di tirofiban. Già quanto precede avrebbe potuto indurre dubbi sull'attivazione di una SCCR di non inferiorità di tirofiban vs abciximab. Ma ci sono ulteriori evidenze; volendo comunque realizzare uno studio di non inferiorità di tirofiban vs abciximab che preservi almeno il 50% del beneficio in termini di differenza assoluta di abciximab rispetto al placebo, il primo passo è l'individuazione del pertinente margine di tolleranza clinica. A questo scopo consideriamo la stima puntuale (0.044) della differenza placebo-abciximab, che corrisponde al punto centrale dell'intervallo di confidenza riportato nella Figura 3. Il 50% di tale valore risulta 0.022, che rappresenta quindi il margine di tolleranza cercato. Tutte le differenze di placebo-tirofiban maggiori di 0.022 sono compatibili con l'ipotesi di preservazione di almeno il 50% dell'effetto di abciximab rispetto al placebo nelle eventuali SCCR che confrontino l'effetto di tirofiban con quello del placebo.

Possiamo ora chiederci quale sia la confidenza di osservare sulla base dei risultati di RESTORE¹⁵ valori di placebo-tirofiban maggiori di 0.022. Tale confidenza risulta pari a circa 14%. A noi appare, quindi, del tutto fuori luogo che sia stata attivata una SCCR di non inferiorità di tirofiban vs abciximab, con una speranza così modesta di rilevare una differenza pari o superiore a 0.022, che costituisce l'obiettivo della SCCR TARGET.

Considerazioni finali

Gli aspetti più importanti che ci proponiamo di discutere ora sono gli aspetti etici di questa SCCR. Nella seconda di queste note statistiche si è posto in evidenza come in generale le SCCR di non inferiorità siano criticabili sul piano etico perché, a differenza degli studi di superiorità, non prevedono un miglioramento terapeutico né per i pazienti arruolati, né per i pazienti futuri. Nel caso di TARGET si tenga presente che già *a priori* era ipotizzabile un'elevata "chance" di insuccesso (100% - 14% = 86%) di una eventuale SCCR atta a confrontare l'effetto di tirofiban con quello di abciximab in base alle evidenze sperimentali disponibili dell'effetto di tirofiban contro placebo. Inoltre, dai risultati ottenuti, emerge che la frequenza di morti più infarti del miocardio non fatali per tirofiban è pari a 7.2%, mentre per abciximab è pari a 5.7%. Dato che il numero dei pazienti trattati con tirofiban era 2398, la differenza osservata dell'1.5% si traduce in un numero di "eventi evitabili" pari a circa 36 (2398 • 1.5%).

Come di abitudine nella presentazione dei risultati di SCCR, in TARGET si legge: "... the study was conducted at 149 hospitals in 18 countries ... the protocol was approved by the institutional review board of each hospital ...". Nasce spontanea la domanda: che cosa hanno valutato questi comitati? Bastava un'analisi come quella da noi eseguita sui risultati delle sette sperimentazioni cliniche antecedenti TARGET per dare un responso negativo all'attivazione della stessa.

Questo lavoro non vuole essere una critica al farmaco, ma solamente alle modalità con cui lo stesso è stato sperimentato.

Riassunto

In questa nota statistica sono discussi i risultati della sperimentazione clinica controllata randomizzata (SCCR) TARGET che si propone di confrontare l'effetto di tirofiban (nuovo trattamento) nei confronti di abciximab (trattamento standard) in pazienti in attesa di stent coronarico. TARGET partì con l'obiettivo pri-

mario di valutare la non inferiorità di tirofiban rispetto ad abciximab e giunse a concludere a favore della superiorità del trattamento standard. Gli autori di questa nota mettono in luce come un adeguato approfondimento sulle evidenze disponibili prima dell'attivazione di TARGET avrebbe suggerito di non eseguire tale SCCR evitando di esporre 2398 pazienti randomizzati a tirofiban al rischio di morte o infarto non fatale.

Parole chiave: Evidenze a priori; Metanalisi; Sperimentazioni di non inferiorità.

Bibliografia

1. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al, for the TARGET Investigators. Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.
2. Marubini E, Reborà P, Reina G. Note statistiche. Curve di rischio istantaneo di morte: il loro ruolo nella decisione clinica del cardiologo. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 85-9.
3. Marubini E, Reborà P, Reina G. Note statistiche. Dalle sperimentazioni cliniche di superiorità alle sperimentazioni cliniche di non inferiorità: un salto nel vuoto? *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 712-9.
4. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIa Inhibitor for Stenting. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
5. Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 19-21.
6. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on biostatistical/methodological issues arising from recent CPMP discussions on licensing applications: superiority, non-inferiority and equivalence. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, September 1999. (See <http://www.eudra.org/emea.html>) (see NAPS document no. 05598 for 9 pages, c/o Microfiche Publications, 248 Hempstead Tpke., West Hempstead, NY 11552).
7. Hauck WW, Anderson S. Some issues in the design and analysis of equivalence trials. *Drug Inf J* 1999; 33: 109-18.
8. Morikawa T, Yoshida M. A useful testing strategy in phase III trials: combined test of superiority and test of equivalence. *J Biopharm Stat* 1995; 5: 297-306.
9. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Committee for Proprietary Medicinal Products) – Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. CPMP/EWP/482/99.
10. Marubini E, Reina G. Note statistiche. Misure di effetto assolute e relative. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 466-71.
11. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
12. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
13. The CAPTURE Study. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
14. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
15. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
16. The ESPRIT Investigators. Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
17. Topol EJ, Serruys PW. Frontiers in interventional cardiology. *Circulation* 1998; 98: 1802-20.