

Lo studio FATA

Piera Angelica Merlini¹, Marco Valgimigli²

¹IV Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano,

²U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ferrara

(G Ital Cardiol 2009; 10 (6): 358-363)

Scopo. Verificare l'equivalenza fra tirofiban somministrato con bolo ad alta dose e abciximab nelle procedure di angioplastica primaria (PPCI) in termini di risoluzione del tratto ST.

Metodi e risultati. Lo studio prospettico, multicentrico, *open-label* FATA (Facilitated Angioplasty with Tirofiban or Abciximab) ha arruolato 692 pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) sottoposti a PPCI. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere abciximab (n = 341) o tirofiban ad alte dosi (n = 351). L'endpoint primario era costituito dall'incidenza di risoluzione completa del tratto ST ($\geq 70\%$) a 90 min dal primo gonfiaggio del palloncino. È stata anche valutata l'incidenza di sanguinamenti maggiori, morte, reinfarto e nuove rivascolarizzazioni a 30 giorni. Le caratteristiche basali dei due gruppi di studio erano simili, ad eccezione dell'incidenza di pregresso infarto miocardico (tirofiban 6% vs abciximab 2.6%, $p = 0.03$). Il successo procedurale è stato riscontrato nel 96.7% dei pazienti del gruppo abciximab e nel 96.6% dei pazienti del gruppo tirofiban ($p = 0.94$). La risoluzione completa del tratto ST è stata ottenuta nel 67.05% dei pazienti del gruppo tirofiban e nel 70.45% dei pazienti del gruppo abciximab (delta -3.4%, intervallo di confidenza 95% da -10.35 a 3.56), che ricade oltre i limiti di equivalenza predefiniti con delta $\pm 10\%$. Non sono state riscontrate differenze fra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza degli endpoint secondari.

Conclusioni. Lo studio non è riuscito a dimostrare l'equivalenza fra tirofiban ad alte dosi e abciximab quale terapia aggiuntiva nella PPCI. [Eur Heart J 2008; 29: 2972-80]

© 2009 AIM Publishing Srl

Il punto di vista di Piera Angelica Merlini (la difesa)

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Piera Angelica
Merlini

IV Divisione di Cardiologia
Dipartimento Cardiologico
"A. De Gasperis"
A.O. Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: piera.merlini@ospedaleniguarda.it

Dr. Marco Valgimigli

U.O. di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
Universitaria
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara
E-mail: vlgmrc@unife.it

La terapia antitrombotica nelle sindromi coronariche acute rappresenta da sempre uno dei pezzi forti di convegni, workshop, meeting e discussioni. Il dibattito è incessante con linee guida continuamente in aggiornamento che, più spesso che in altri campi, come recentemente messo in luce, rispecchiano più le opinioni di esperti che non vere e proprie conclusioni in base a dati "forti", cioè basati sull'evidenza¹. Di fatto l'utenza percepisce queste incertezze e, sul piano clinico, l'utilizzo degli inibitori del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST è molto al di sotto di quanto atteso in base al profilo di rischio dei pazienti².

Quando andiamo a vedere i dati nell'infarto con sopraslivellamento del tratto ST le cose si ribaltano: nell'angioplastica primaria l'utilizzo dell'inibitore del recettore piastrinico IIb/IIIa è praticamente la regola, prima ancora che fosse raccomandato dalle linee guida stesse. Infatti, premettiamo che ancora oggi l'utilizzo degli inibitori del recettore piastrinico IIb/IIIa nell'infarto acuto sottoposto ad angioplastica primaria e stent ha una

indicazione di classe IIb nelle linee guida americane³.

Di fatto, l'inibitore del recettore IIb/IIIa utilizzato nell'infarto acuto è l'abciximab. In effetti, riguardo all'abciximab, pur avendo a disposizione pochi dati derivati da studi con numerosità di campione modesta^{4,5}, questi si sono evidentemente mostrati convincenti a tal punto da essere ben presto recepiti nella pratica clinica. Tuttavia, con l'incremento dei costi e le risorse sempre più limitate, sorge quasi spontaneo proprio da parte dei maggiori fruitori, gli emodinamisti stessi, mettere in piedi studi eleganti che vadano a valutare se non vi sia almeno equivalenza in endpoint surrogati fisiopatologici tra il costosissimo abciximab e i più abordabili "fratelli poveri", e tra questi soprattutto il tirofiban.

Del tirofiban sappiamo che usato a dosi non adeguate non è altrettanto efficace quanto l'abciximab⁶ anche se si è dimostrato un po' più sicuro e maneggevole sia in termini di piastrinopenia⁷ che di recupero di emostasi, soprattutto se il paziente dovesse essere sottoposto in tempi brevi ad un intervento chirurgico (dopo poche ore dalla sospensione si ha il ripristino di una corretta emostasi). Negli ultimi anni inoltre piccoli studi hanno valutato l'efficacia di dosi più elevate di tirofiban,

tali da indurre la stessa inibizione dell'aggregazione piastrinica ottenuta con abciximab, e i risultati sono stati più che promettenti in diversi modelli, ma soprattutto nelle procedure interventistiche in popolazioni selezionate di pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST ad alto rischio^{8,9}.

Nell'ultimo anno sono stati pubblicati alcuni studi spontanei^{10,11}, condotti nell'infarto miocardico acuto dove forse ancora di più è importante il confronto testa a testa. In questo caso non si confronta una strategia, ma due terapie date nello stesso identico modo e che raggiungono lo stesso obiettivo farmacologico, ovvero una inibizione piastrinica >90%.

Lo studio FATA (Facilitated Angioplasty with Tirofiban or Abciximab)¹² è uno studio tutto italiano eseguito in pochi centri di eccellenza nel campo dell'angioplastica primaria, e che pertanto assicura un'adeguatezza di base che non costituisce un rumore di fondo tipico degli studi troppo multicentrici. I pazienti ricevono abciximab o tirofiban con bolo ad alta dose su una base di aspirina data per via endovenosa nel contesto dell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST entro le 6h. I due gruppi di pazienti risultano leggermente diversi (più peggiori infarti e più donne nel gruppo tirofiban), ma ricordiamo che la randomizzazione non elimina le diversità tra i gruppi, piuttosto fa sì che eventuali diversità siano dovute al caso e non inficino pertanto i risultati. L'obiettivo dello studio è di valutare l'equivalenza nell'efficacia a ridurre del 70% la deviazione del tratto ST a 90 min, un comprovato marker surrogato. Ovviamente non possiamo parlare di endpoint clinici, che peraltro costituiscono ancor oggi la base su cui discutere l'approvazione di una indicazione.

Il punto di equivalenza è ben definito nella sezione statistica e rispecchia i criteri simili a quelli utilizzati nello studio On-TIME¹¹. Andando subito al risultato, appare chiaro che il tirofiban non soddisfa i criteri di equivalenza (rimanere cioè all'interno di quegli intervalli di confidenza prestabiliti) e pertanto lo studio non dimostra un'equivalenza tra i due farmaci. Questo vale anche se l'analisi viene fatta in base al trattamento ricevuto e viene ancora più accentuata se si analizza la risoluzione del 50%, un criterio meno stretto di efficacia. E, ancor di più, se analizziamo il rapporto tra ripercussione totale, parziale e assente, vediamo che la distribuzione più favorevole delle colonne è a carico di abciximab. Da considerare descrittiva l'analisi degli eventi, che serve semplicemente a dire che questa è una popolazione di infarti che nel complesso va bene. È questo un dato che è sempre importante avere e leggere bene: ricordiamo bene come una colonna di questo tipo nello studio ADMIRAL (Abciximab Before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up)⁵ ci metteva in allarme, perché la popolazione di controllo aveva una incidenza di eventi decisamente troppo alta per essere rappresentativa di una popolazione generale, forse a causa di uno stent impiegato, non del tutto canonico. Qui invece possiamo dire che riconosciamo nella popolazione generale quella trattata nei nostri Centri.

Che cosa ci dice di nuovo questo studio? Che in una popolazione non selezionata di infarti (per la metà circa anteriori), trattati in Centri di eccellenza con ottimi risultati

in termini di mortalità, i pazienti che ricevono tirofiban ad alte dosi hanno una probabilità del 3.4% di meno di avere una risoluzione del tratto ST a 90 min dei pazienti che ricevono abciximab. È interessante notare che in una successiva pubblicazione lo stesso gruppo riporta un'equivalenza di funzione ventricolare sinistra¹³ e quindi possiamo dire che la non equivalenza nell'efficacia a ridurre del 70% la deviazione del tratto ST a 90 min non si traduce in una differenza su un parametro "forte" da un punto di vista prognostico come la funzione ventricolare sinistra.

Quali riflessioni suscita questo studio?

Riflessioni di ordine meccanicistico. La "alta dose" di tirofiban impiegata è pari a quella standard di abciximab nella potenza di inibizione dell'aggregazione piastrinica. Per quale motivo uno stesso livello di inibizione ottenuto attraverso l'interferenza farmacologica con lo stesso recettore debba portare a questo non è chiaro. Ricordiamo il discorso tralasciato sull'inibizione del recettore della vitronectina¹⁴, che tuttavia in questo contesto e con questi tempi stretti appare difficile da giustificare. Non possiamo parimenti invocare quella diversità di base della popolazione che, rispetto all'endpoint primario, non può assolutamente influenzare i risultati. Mancano quindi dati a questo proposito e forse in futuro qualche studio su marcatori assai sensibili, quali studi di espressione su cellule circolanti e marcatori ultrasensibili, potrebbe contribuire a fare luce su questo fenomeno. Un merito dello studio è che ci suggerisce che aggregazione non è tutto (anche se attualmente facile da fare) e dovremmo sforzarci di trovare qualche cosa di più raffinato e informativo.

Riflessioni di ordine pratico. Se teniamo in considerazione anche la successiva pubblicazione del gruppo sulla funzione ventricolare sinistra¹³, quanto questo risultato modifica il percorso di utilizzo cui sta andando incontro l'alta dose di tirofiban? Se giustificato in termini di sicurezza, quanto questa mancata equivalenza su un endpoint surrogato giustifica un'esclusione dell'utilizzo in questo contesto? Purtroppo questi quesiti si fanno ancora più irrisolvibili quando uno studio su endpoint surrogati non arriva a respingere l'ipotesi *null* e la cosa si fa ancora più complicata quando l'ipotesi è l'equivalenza. Riflettiamo a questo proposito su quanto già ribadito: nonostante l'ampio utilizzo clinico, ancora non esiste una raccomandazione di classe di indicazione 1 per l'impiego degli inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa nell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST. Potranno mai questi dati o quelli dello studio On-TIME¹¹ essere la base per poter dare una raccomandazione di questo tipo?

Lo studio FATA rimane comunque un elegante studio italiano che sicuramente, come gli studi ben fatti, farà discutere e per il quale vanno fatte le congratulazioni a ideatori e investigatori.

Bibliografia

1. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009; 301: 831-41.
2. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, for the BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary

- syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006; 27: 393-405.
3. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 172-209.
 4. van den Merkhof LF, Zijlstra F, Olsson H, et al. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1528-32.
 5. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
 6. 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.
 7. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, et al. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004; 109: 2203-6.
 8. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 522-8.
 9. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 14-9.
 10. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al, for the Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban vs Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY) Investigators. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 1788-99.
 11. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans T, et al, for the Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation (On-TIME) 2 Study Group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 537-46.
 12. Marzocchi A, Manari A, Piovaccari G, et al, for the FATA Investigators. Randomized comparison between tirofiban and abciximab to promote complete ST-resolution in primary angioplasty: results of the facilitated angioplasty with tirofiban or abciximab (FATA) in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 2972-80.
 13. Taglieri N, Saia F, Guiducci V, et al, for the FATA Trial Investigators. Left ventricular function after ST-elevation myocardial infarction in patients treated with primary percutaneous coronary intervention and abciximab or tirofiban (from the Facilitated Angioplasty with Tirofiban or Abciximab [FATA] Trial). *Am J Cardiol* 2009; 103: 785-90.
 14. Collier BS. Potential non-glycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab. *Am Heart J* 1999; 138 (1 Pt 2): S1-S5.

Il punto di vista di Marco Valgimigli (l'accusa)

Non è semplice né piacevole assumere una posizione critica nei confronti dello studio FATA¹ considerando che si tratta di uno studio randomizzato multicentrico, spontaneo e condotto da amici prima che colleghi al fine di soddisfare una rilevante curiosità scientifica. Il gruppo FATA si è chiesto: è giustificato sostituire l'uso di abciximab con tirofiban in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica in corso di infarto miocardico acuto con tratto ST persistentemente elevato? Il quesito è particolarmente rilevante dato che il tirofiban è stato somministrato alla dose di bolo di 25 µg/kg di peso corporeo; dose che si è dimostrata in grado di condurre ad una inibizione piastrinica precoce almeno simile a quella prodotta dalla somministrazione di abciximab²⁻⁴. Qual è dunque la risposta dello studio?

Ad una lettura superficiale dello studio, la risposta parrebbe essere No. L'uso di tirofiban sembra essere associato ad una risoluzione del tratto ST "non inferiore" a quella prodotta dalla somministrazione di abciximab in questa categoria di pazienti. È quindi giusto concludere che l'abciximab conduce ad una "superiore" risoluzione del tratto ST in pazienti sottoposti ad angioplastica primaria? No, non proprio. In realtà lo studio FATA non dimostra la superiorità di abciximab rispetto a tirofiban. Pertanto lo studio FATA fornisce una risposta decisamente controversa al quesito iniziale.

La fallita non inferiorità non significa superiorità

In base ai risultati dello studio FATA, il tirofiban non è non inferiore ad abciximab circa l'endpoint prelezionato di perfusione miocardica ma contemporaneamente abciximab non emerge come un trattamento superiore a tirofiban. Vorrei soffermarmi su questo punto metodologico al fine di sottolineare le difficoltà oggettive nell'interpretazione di uno studio di non inferiorità. Prendiamo ad esempio il recente studio SYNTAX⁵, il quale randomizza pazienti con malattia trivasale e/o con coinvolgimento del tronco comune a rivascolarizzazione percutanea mediante impianto multiplo di stent a rilascio di paclitaxel verso bypass aortocoronarico. Il SYNTAX aveva come endpoint primario prespecificato la non inferiorità dell'approccio percutaneo a quello chirurgico sull'endpoint composito di morte, infarto miocardico, ictus e rivascolarizzazione coronarica. Lo studio, analogamente allo studio FATA, fallisce nel dimostrare la non inferiorità del braccio sperimentale (intervento coronarico percutaneo/tirofiban) verso il braccio controllo (bypass aortocoronarico/abciximab). Il SYNTAX tuttavia va ben oltre e dimostra che il braccio chirurgia è anche chiaramente superiore a quello percutaneo circa l'endpoint composito prespecificato. Pertanto lo studio è chiaramente conclusivo circa il quesito iniziale: i pazienti coronaropatici trivasali e/o con malattia critica del tronco comune andranno incontro ad una più alta incidenza dell'endpoint composito prespecificato qualora sottoposti ad intervento coronarico percutaneo rispetto all'approccio chirurgico. Analogamente, lo studio TARGET⁶, che confrontava abciximab verso tirofiban somministrato alla dose di bolo convenzionale di 10 µg/kg, da una parte dimostra la fallita non inferiorità di tirofiban somministrato a dosaggio di bolo convenzionale verso abciximab, dall'altra dimostra che l'incidenza di morte, infarto miocardico e ri-

vascolarizzazione urgente nel vaso precedentemente trattato a 30 giorni è maggiore nel braccio tirofiban rispetto ad abciximab.

La differenza nel dimostrare la fallita non inferiorità isolata di un trattamento rispetto a quello standard (si veda studio FATA) verso uno studio che dimostra anche la superiorità statistica del secondo sul primo (si vedano gli studi SYNTAX e TARGET), è sostanziale, non si tratta di mera semantica. Nel primo caso l'intervallo di confidenza al 95% dell'endpoint primario nei due gruppi di trattamento (tirofiban e abciximab) si sovrappone. Questo significa che ripetendo mille o più volte lo studio FATA non si può escludere che l'incidenza dell'endpoint primario talvolta finisca per essere esattamente identico nei due bracci di trattamento. Ovvero, non si può neanche escludere che l'incidenza puntuale di eventi nel braccio tirofiban possa essere addirittura più vantaggiosa rispetto al braccio abciximab. In altri termini, nella fase inferenziale del risultato ottenuto nel singolo campione di pazienti studiati alla popolazione generale, a cui vorremmo riferire i risultati dello studio stesso, esiste un certo grado di incertezza che preclude considerazioni conclusive. E la differenza tra FATA verso TARGET o SYNTAX sta proprio nel fatto che negli ultimi due studi la ripetizione fino all'infinito dello stesso disegno metodologico conduce per definizione nel 95% dei casi ad un risultato identico, ovvero abciximab e bypass aortocoronarico superiori a tirofiban e approccio percutaneo, rispettivamente.

A questa prima considerazione metodologica, che si applica allo studio FATA così come a tutti gli studi di non inferiorità che falliscono nel soddisfare l'obiettivo prespecificato, va inoltre aggiunta una seconda nota metodologica certamente non meno rilevante della prima.

La selezione del margine di non inferiorità è una variabile critica nello studio FATA

Il margine di non inferiorità prespecificato nello studio FATA è quanto meno discutibile.

Il concetto di non inferiorità è ben distinto da quello di equivalenza. Ovvero, intrinseco al concetto di non inferiorità vi è implicita la decisione sul margine di incertezza, anche denominato margine di non inferiorità. In altre parole, occorre decidere *a priori* quale sia la differenza accettabile di performance dei due trattamenti dal punto di vista clinico. Facciamo un esempio concreto analizzando l'endpoint primario utilizzato nello studio FATA, ovvero la risoluzione cumulativa completa ($\geq 70\%$) del tratto ST al termine dell'angioplastica. Poniamo che l'abciximab conduca ad una più completa risoluzione del tratto ST rispetto a placebo dell'ordine relativo del 30%. Nei pazienti trattati con abciximab ed angioplastica primaria si osserva una risoluzione del tratto ST del 65% rispetto al 45% osservato nei pazienti trattati con placebo e sottoposti a medesimo trattamento meccanico ripercusivo. Qual è la differenza di performance accettabile clinicamente tra abciximab e tirofiban o qualunque altro farmaco che tenti di sostituire l'utilizzo di abciximab nei pazienti con infarto miocardico associato a soprallivellamento del tratto ST (STEMI)? Esiste molta letteratura sull'argomento e non è certamente questa la sede per discuterla. In sintesi, si tratta tuttavia di decidere quale frazione del vantaggio tra farmaco attivo verso placebo preservare per poter giudicare il secondo farmaco in

studio non inferiore al primo. Vale la pena sottolineare come il margine di non inferiorità sia il vero determinante della dimensione dello studio con una relazione esponenziale: tanto più grande è la percentuale del beneficio del farmaco rispetto a placebo che si vuole conservare nel confronto con il farmaco sperimentale, tanto maggiore esponenzialmente dovrà essere la numerosità del campione finale da includere nello studio. Per quanto il margine di non inferiorità migliore sia sempre e solo quello il più piccolo possibile, i margini di non inferiorità più tolleranti del 50% dell'effetto tra trattamento *gold standard* e placebo sono universalmente considerati inappropriati, ovvero troppo liberali. Inoltre, è oltremodo essenziale selezionare una stima di performance del farmaco *gold standard* la più affidabile possibile. Ciò che viene consigliato dalle linee guida CONSORT⁷ è quello di non basare tale stima su un singolo studio, ma di affidarsi a metanalisi recenti o se non disponibili, di crearle *ad hoc* per la stima della dimensione dello studio che si vuole pianificare. La stima metanalitica ha infatti il grande vantaggio di essere basata su un campione più ampio e per definizione più rappresentativo rispetto al singolo studio. Ciò è necessario non solo per stimare il vantaggio relativo del farmaco *gold standard* verso placebo, ma anche per ottenere una stima attendibile in assoluto sulla performance del farmaco sull'endpoint primario prescelto. In concreto, se si assume erroneamente nel protocollo che l'abciximab possa condurre ad una risoluzione completa del tratto ST nel 70% dei casi laddove la stima veritiera è nell'ordine del 60% in base ai dati della letteratura, questo porterà ad un *sample size* finale nettamente inferiore (tanto più alta la prevalenza dell'endpoint primario, tanto minore sarà il campione tenendo costante il margine di non inferiorità) e quindi ad una potenza statistica finale inferiore (ovvero un grande errore di tipo II). Penso – non me ne vogliano gli amici dello studio FATA! – che questo sia il punto metodologico nei confronti del quale lo studio FATA è più carente; e mi spiego.

Il FATA seleziona come endpoint primario la risoluzione del tratto ST completa, definita come una riduzione dell'elevazione del tratto ST di almeno il 70% rispetto alla elevazione basale. Tale scelta, ampiamente giustificabile dal punto di vista metodologico in considerazione del ben noto impatto prognostico della risoluzione del tratto ST nei pazienti con STEMI, si espone tuttavia a critica da un punto di vista metodologico. Non c'è nessuno studio randomizzato di confronto abciximab verso placebo che riporti l'incidenza della risoluzione completa del tratto ST nel braccio abciximab rispetto a placebo. L'unico studio pubblicato di confronto tra abciximab verso placebo che riporti l'impatto del trattamento rispetto al placebo sulla risoluzione del tratto ST è lo studio ACE⁸. La risoluzione del tratto ST è però qui espressa in termini del 50% e non del 70% rispetto al basale⁸. Pertanto gli investigatori dello studio FATA desumono la performance di abciximab e placebo sull'endpoint preselezionato da due studi osservazionali distinti. Ciò conduce inevitabilmente ad un'enorme incertezza sulle stime di performance ipotizzate nello studio. La stima dell'effetto placebo viene da uno studio prospettico del gruppo di Zwolle su 403 pazienti trattati più di un decennio fa (1990-1995) con angioplastica primaria (51% di risoluzione completa del tratto ST senza abciximab), mentre la stima dell'effetto di abciximab proviene

da uno studio pilota su 100 pazienti (multicentrico?, pubblicato?) che mostra come l'utilizzo sistematico di abciximab conduca nel 71% dei casi ad una risoluzione completa del tratto ST. Pertanto gli investigatori FATA si aspettano una differenza assoluta di 20 punti percentuali e di circa 30 punti relativi e assumono come margine di non inferiorità il 50% di tale differenza assoluta, ovvero un delta del 10%. È questo un margine di non inferiorità accettabile e giustificato?

La verità è che come detto poc'anzi non ci sono solidi dati a sostegno di un effetto tale di abciximab verso placebo, ma certo è che guardando l'effetto del farmaco verso placebo sulla risoluzione del 50% del tratto ST, la differenza ipotizzata nello studio FATA per la risoluzione del 70% sembra onestamente poco giustificabile, ovvero sovrastimata a mio avviso.

Analizzando lo studio ACE, infatti, l'uso di abciximab conduceva ad una risoluzione di almeno il 50% del tratto ST nell'85% dei casi trattati con abciximab verso il 68% dei casi trattati con placebo (differenza assoluta del 17% e relativa del 20%). Quindi, i 20 punti percentuali di differenza assoluta attesi dagli investigatori FATA appare una sovrastima considerando che il 70% come cut-off per la risoluzione del tratto ST porta verosimilmente a ridurre ulteriormente la differenza attesa tra abciximab e placebo. Da ciò ne deriva che i 10 punti di delta come margine di non inferiorità potrebbe non corrispondere affatto al 50% dell'effetto tra abciximab e placebo per il cut-off del 70% ma più probabilmente al 60-65% di tale effetto. Pertanto, io penso che il FATA in ultima analisi sia tecnicamente *underpowered*, ovvero per dare una risposta al quesito e posto l'endpoint primario prespecificato, avrebbe dovuto arruolare più pazienti per non rischiare di inflazionare l'errore di tipo II.

A questo proposito vi invito ad osservare con attenzione il *plot* di non inferiorità riportato nel manoscritto pubblicato. La differenza assoluta puntuale (e relativa) osservata nello studio FATA tra abciximab e tirofiban in termini di risoluzione del tratto ST è davvero minima (3.4%). Tale differenza soddisferebbe ben ampiamente l'ampio margine di non inferiorità prespecificato. Ciò che al contrario conduce al superamento del margine di non inferiorità dello studio è l'ampio intervallo di confidenza (-10.35; +3.56). A questo proposito, vorrei sottolineare ancora una volta come l'intervallo di confidenza dipenda in larga misura dalla numerosità del campione e dalla prevalenza dell'evento osservato. Pertanto ancora una volta il risultato finale dello studio FATA potrebbe semplicemente riflettere il fatto che lo studio è tecnicamente *underpowered* per l'endpoint selezionato e che l'arruolamento di qualche decina/centinaia di pazienti in più avrebbe potuto cambiare radicalmente il risultato finale della sperimentazione. Questa ipotesi appare credibile anche analizzando come incredibilmente due soli "eventi" trascinano la conclusione dello studio. Guardiamo ancora una volta il *plot* di non inferiorità riportato nella pubblicazione. Vi prego di notare come l'intervallo di confidenza superi il margine prespecificato di non inferiorità di un "non nulla" (di 0.35 punti percentuali!). A tale proposito, verrebbe da interrogarsi su quale sia la riproducibilità intraosservatore della lettura del tratto ST (dato non presentato nel lavoro) e soprattutto se più persone hanno preso parte all'analisi dei traccia-

ti elettrocardiografici, quale sia quella interosservatore (dato non presentato nel lavoro). Giungeremmo allo stesso risultato se si chiedesse ad un differente *core-lab* di rianalizzare tutti gli ECG dello studio? E se chiedessimo allo stesso *core-lab* di rianalizzare almeno parte degli ECG, saremmo giunti alle stesse osservazioni finali?

E vorrei qui introdurre una nota "di colore". Lo studio FATA è stato presentato in anteprima al congresso nazionale GISE nel 2007. All'epoca il MULTISTRATEGY aveva ampiamente terminato l'arruolamento ed avevamo chiuso il database elettrocardiografico (uno dei due endpoint primari dello studio) 2 settimane prima. L'analisi dei generati dallo studio conducevano al risultato opposto: il tirofiban era ben ampiamente non inferiore ad abciximab per qualunque soglia di risoluzione completa del tratto ST selezionata. Alla luce dei risultati dello studio FATA, l'Executive Committee dello studio decise di riaprire il database e chiedere al *core-lab*, composto da un unico cardiologo "lettore", di rianalizzare in modo *random* la metà dei pazienti arruolati. Finimmo per osservare anche in quel gruppo di pazienti rianalizzati gli stesso risultati ottenuti prima. Ciò ci ha permesso di ottenere l'informazione sulla riproducibilità intraosservatore circa l'analisi elettrocardiografica (pubblicata nel lavoro in termini di statistica K) e di incrementare la confidenza sul risultato ottenuto⁹.

Lasciatemi concludere con due convinzioni maturate nel corso degli ultimi anni.

La prima riguarda l'aspetto scientifico discusso in questo commento allo studio FATA. La verità è che né lo studio FATA né il MULTISTRATEGY sono e potranno mai essere conclusivi. Essi giungono a due risultati, a mio avviso, solo apparentemente diversi, circa l'endpoint surrogato, ma entrambi, ahimé, sono drammaticamente *underpowered* per confrontare le due molecole in esame sulla base degli endpoint clinici. Per quanto la risoluzione del tratto ST è a mio modo di vedere il miglior endpoint surrogato di perfusione miocardica oggi disponibile (decisamente più riproducibile e più impattante prognosticamente del *myocardial blush* per esempio!), l'uso di abciximab nei pazienti con STEMI conduce ad una significativa riduzione di mortalità e reinfarto rispetto a placebo¹⁰. Lo studio TARGET dimostra chiaramente l'inferiorità "clinica" del tirofiban alla dose di bolo di 10 µg/kg rispetto ad abciximab⁶. Se vogliamo definitivamente sapere se davvero la dose di bolo di 25 µg può completamente colmare il *gap* "clinico" di eventi visto in precedenza tra le due molecole, allora dobbiamo avere studi di confronto con eventi clinici. La risoluzione più o meno efficace del tratto ST non basta e non deve bastare a colmare tale lacuna conoscitiva.

La seconda ed ultima considerazione è più prettamente politica. Se due gruppi distinti, il FATA ed il MULTISTRATEGY, riescono a coagulare due studi multicentrici con *minime* risorse economiche, sulle spalle di investigatori entusiasti di partecipare a studi per pura curiosità scientifica, allora chissà cosa potrebbero fare assieme. L'Italia è uno dei pochissimi paesi nel mondo dove si riesce a fare ricerca davvero spontanea a grandi livelli senza avere la stretta dipendenza dalle case farmaceutiche. Evitiamo di frammentare tale risorsa. Piuttosto lavoriamo assieme per fornire risposte concrete ai nostri pazienti e per dimostrare che l'Italia non è solo un mercato ma un luogo di eccellenza scientifica.

Bibliografia

1. Marzocchi A, Manari A, Piovaccari G, et al, for the FATA Investigators. Randomized comparison between tirofiban and abciximab to promote complete ST-resolution in primary angioplasty: results of the facilitated angioplasty with tirofiban or abciximab (FATA) in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 2972-80.
2. Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Mauri L, Sozzi FB. Variability in extent of platelet function inhibition after administration of optimal dose of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers in patients undergoing a high-risk percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 489-93.
3. Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, et al. Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1187-93.
4. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al, for the STRATEGY Investigators. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2109-17.
5. Serruys PW, Morice MC, Kappetein P, et al, for the SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
6. 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.
7. Elie C, De Rycke Y, Jais JP, Marion-Gallois R, Landais P. Methodological and statistical aspects of equivalence and non inferiority trials. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56: 267-77.
8. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1879-85.
9. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al, for the Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban vs Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY) Investigators. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 1788-99.
10. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759-65.