

FOCUS

I TRIAL CLINICI CONTROLLATI NELL'AREA CARDIOVASCOLARE: LIMITI E PROSPETTIVE

Cardiovascular randomized controlled trials: limitations and future perspectives

GIUSEPPE MANCIA¹, GAETANO MARIA DE FERRARI², GIUSEPPE AMBROSIO³,
PAOLO GOLINO⁴, ALBERICO L. CATAPANO⁵

¹Università Milano-Bicocca, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; ²Unità Coronarica, Laboratori di Ricerca e Sperimentazione Cardiologica e Centro di Ricerca Clinica Cardiovascolare, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ³Dipartimento di Cardiologia, Università di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia; ⁴Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, Seconda Università degli Studi di Napoli, UOC Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, Azienda Ospedaliera di Caserta "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta; ⁵Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano, e IRCCS Multimedica, Milano

SUMMARY

Cardiovascular (CV) randomized controlled trials (RCTs) have provided the greatest level of evidence in establishing the efficacy of new therapies in patients with hypertension, hypercholesterolaemia and type 2 diabetes mellitus and are the key drivers of CV practice. However, they have limitations. In this review we analyzed the main limitations of CV RCTs (e.g. limited duration, lack of flexibility in the design, patient populations not representative of real-world practice, loss to follow-up, unintentional cross-over) and the issues related to endpoint selection (hard outcomes vs soft or semi-soft outcomes). The implications of non-inferiority designs and risk reduction reporting modalities (relative vs absolute) are also briefly reviewed. Limitations of RCTs need to be taken into account when interpreting data from CV trials, and their results should be integrated with information from other sources when making clinical decisions. Future trials should mainly focus on interventions aimed at delaying the evolution of disease in younger patient population with a lower CV risk. Also, further research aimed at clarifying the role of biomarkers of end-organ damage as potential outcomes of clinical trials is required.

Keywords: Cardiovascular diseases, Randomized controlled trials, Methodology, Trial design, Endpoint determination.

"...[I]t has been said that democracy is the worst form of government except all those other forms that have been tried from time to time".

Winston Churchill

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Giuseppe Mancina

Università Milano-Bicocca

E-mail: giuseppe.mancia@unimib.it

Introduzione

Gli studi clinici controllati e randomizzati (RCTs) sono considerati la punta di diamante della medicina basata sull'evidenza. In campo cardiovascolare (CV) questi studi hanno fornito la dimostrazione che la correzione dei fattori di rischio che più degli altri contribuiscono all'insorgere di car-

diopatia ischemica, scompenso cardiaco, ictus ed insufficienza renale (a sua volta preliminare a, e responsabile di, un elevato livello di eventi patologici CV), vale a dire l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie ed il diabete, si accompagnano ad un cospicuo effetto protettivo. Questo effetto benefico è presente sia nel contesto della prevenzione secondaria che nel contesto della prevenzione primaria. Sempre grazie ai RCTs è stato possibile acquisire altre conoscenze di fondamentale importanza clinica e cioè:

- 1) che la protezione si manifesta nei confronti di tutte le complicanze legate a questi fattori di rischio;
- 2) che essa è in larga misura correlata alle riduzioni dei livelli di pressione, della colesterolemia totale o LDL o dell'emoglobina glicata ottenute con la terapia, senza un contributo di particolare rilievo dell'intervento specifico adottato, sia che esso si riferisca ai diversi farmaci antipertensivi, sia alle diverse terapie ipolipemizzanti od antidiabetiche;
- 3) che la protezione CV primaria o secondaria legata a tutte queste terapie si manifesta nei due sessi, a tutte le età ed in tutte le più importanti etnie (l'analisi di questi ed altri sottogruppi di interesse demografico e clinico essendosi resa possibile per la disponibilità di un ampio numero di RCTs per un totale ormai di molte centinaia di migliaia di pazienti).

Negli ultimi anni, tuttavia, il numero di nuovi RCTs indirizzati alla protezione CV si è andato drasticamente riducendo per due principali ragioni: per gli elevati costi che un trial comporta (fattore proibitivo in periodi di crisi finanziaria) e per la difficoltà crescente di dimostrare che nuove terapie si accompagnano a benefici clinici significativi rispetto a quelle di uso corrente. Ciò perché, per molti motivi (uso più esteso di terapie di fondo di natura preven-

tiva, migliore situazione ambientale, più efficiente organizzazione sanitaria ecc.) i pazienti risultano essere progressivamente più protetti, con una simultanea progressiva riduzione del beneficio raggiungibile con un nuovo intervento terapeutico. Sono illuminanti a questo riguardo i dati di 2 studi dal disegno molto simile, pubblicati a circa 8 anni di distanza, l'Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) nel 2000 ed il Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) nel 2008 (1, 2).

Gli studi hanno valutato, in pazienti ad alto rischio CV, l'effetto protettivo di un ACE inibitore e di un sartano, rispettivamente, nei confronti del placebo, costituito nella realtà da pazienti comunque trattati per l'ipertensione anche se ovviamente non con i farmaci in studio. Nel gruppo placebo dello studio TRANSCEND l'incidenza di mortalità da cause CV, infarto miocardico o ictus risultò simile a quella osservata nei pazienti trattati con ACE inibitore dello studio HOPE (14.8% vs 14.0%, *Figura 1*), una evoluzione in senso protettivo del rischio CV presumibilmente legata all'impiego molto più comune di terapie protettive di fondo largamente assenti nel primo studio.

Ciò può spiegare perché nello studio TRANSCEND il trattamento ebbe scarsi risultati, ed in termini più generali anche perché, se nei primi RCTs di terapia antipertensiva il beneficio osservato nel gruppo trattato poteva toccare fino al 70% in meno di eventi CV, negli ultimi studi il beneficio, quando evidente, raramente ha superato il 10% (3). Le stesse osservazioni sono state fatte in trial relativi alla riduzione della colesterolemia, in particolare del colesterolo LDL o più in generale della dislipidemia, in alcuni dei quali il beneficio è rilevabile solo in sottogruppi specifici (4-7).

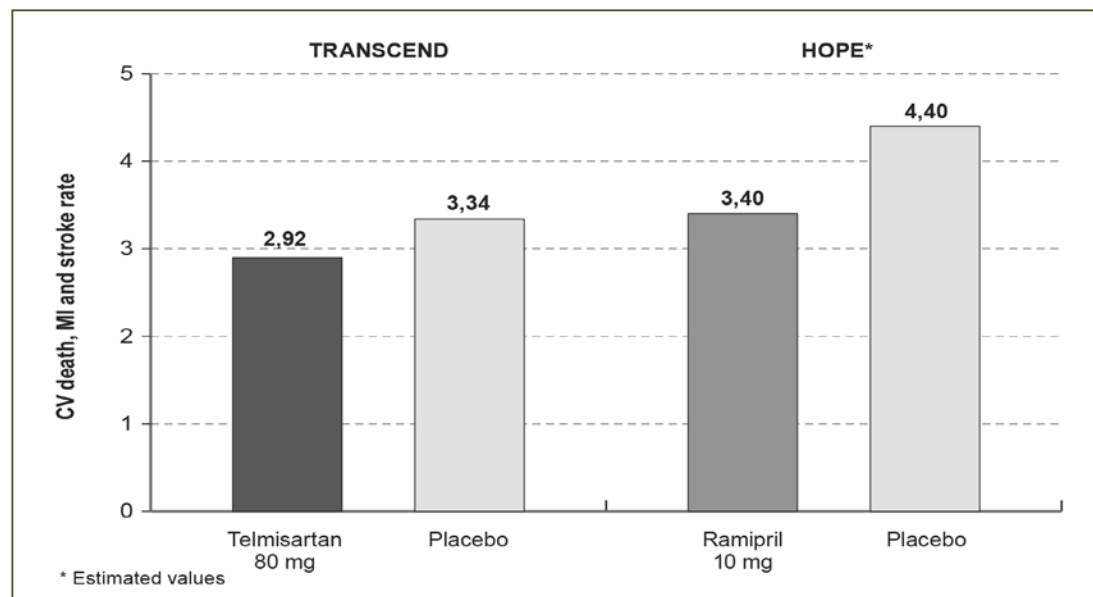


Figura 1 - Incidenza dell'outcome di mortalità CV, infarto miocardico e ictus negli studi HOPE (1) e TRANSCEND (2). Simile la percentuale di eventi nel gruppo di trattamento di HOPE e nel gruppo di controllo di TRANSCEND.

In presenza di benefici minori che in passato, la dimostrazione statistica dei vantaggi di una nuova terapia richiede un aumento del numero dei pazienti arruolati e/o della durata dello studio, il che si scontra con ovvie difficoltà finanziarie ed organizzative. A ciò si deve il fatto che, in campo di ipertensione, i trial in corso sono pochi e legati alla valutazione del livello di pressione da raggiungere con la terapia per massimizzare il suo effetto cerebrovasculo-protettivo, senza il coinvolgimento di innovazioni terapeutiche (8). In campo lipidologico è invece vicino al completamento lo studio Improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy International Trial (IMPROVE-IT) che ha l'obiettivo di verificare in circa 18.000 pazienti con sindrome coronarica acuta se l'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statina migliori la protezione CV rispetto alla monoterapia statinica in pazienti a target per il loro colesterolo LDL (9). I risultati sono attesi con molto interesse perché da essi potrebbe derivare

la documentazione scientifica della validità di una importante novità terapeutica in campo di farmaci ipolipemizzanti ma anche una migliore definizione dei livelli di colesterolo LDL da perseguire con il trattamento ed una ulteriore conferma del ruolo causale delle LDL nelle malattie cardiovascolari (10). In controtendenza rispetto ad ipertensione, ed in parte alle dislipidemie, in diabetologia i RCTs sono ancora numerosi.

Ciò è legato al fatto che, pur di documentata efficacia protettiva nei confronti delle complicanze microvascolari, la terapia antidiabetica rimane almeno in parte *sub-judice* riguardo alla capacità di proteggere i pazienti diabetici da infarto, ictus e scompenso cardiaco, e cioè dalle complicanze macrovascolari del diabete (11). In diabetologia pertanto i RCTs devono ancora rispondere alla esigenza primaria di dimostrare l'ampiezza e l'entità del beneficio associato all'intervento correttivo, con pertanto assai più spazio anche per ricer-

che sui vantaggi e svantaggi delle diverse terapie.

Le difficoltà che incontrano oggi giorno i RCTs, e la loro drastica riduzione numerica in settori importanti per la prevenzione CV, giustifica il quesito se essi:

- 1) debbano ancora essere considerati elemento non sostituibile dell'evidenza clinica od altri approcci non siano accettabili;
- 2) se non siano possibili modifiche del disegno, degli obiettivi e della analisi dei trial che ne smussino le difficoltà e ne riducano i limiti.

Questa rassegna analizzerà il problema con riferimento alla prevenzione CV.

Vantaggi dei RCTs

I RCTs sono giustamente ritenuti la migliore forma di evidenza clinico-terapeutica perché:

- 1) quando gli obiettivi sono gli eventi patologici clinicamente manifesti (in campo CV, infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco, letali o non), i risultati hanno una immediata rilevanza per la salute pubblica;
- 2) se correttamente impostata, la randomizzazione riesce ad ovviare al più grosso limite degli studi osservazionali, e cioè la possibilità che i gruppi di confronto possano differire all'origine e che pertanto l'effetto osservato sia la conseguenza di tale differenza, e non del trattamento in esame (12, 13).

Nel caso di studi molto ampi (molte migliaia di pazienti) la semplice randomizzazione è generalmente sufficiente per produrre gruppi bilanciati per le principali caratteristiche demografiche (sesso, età) e cliniche. In presenza di caratteristiche cliniche che si ritengono importanti nel determinare la prognosi è utile che la pro-

cedura allochi un numero uguale di pazienti con tali caratteristiche nei gruppi, e tale randomizzazione stratificata è particolarmente importante in presenza di una ridotta dimensione campionaria (14, 15).

Se i gruppi differiscono all'origine si possono tentare aggiustamenti statistici post-hoc dei dati, che però non garantiscono la risoluzione del problema, anche perché basati su procedure derivate da popolazioni diverse da quelle in esame.

Anche la cecità della terapia applicata da parte del paziente e/o del ricercatore è un elemento qualificante dei RCTs. Essa però non è sempre applicabile, soprattutto nei trial di più lunga durata, ed è oggi ritenuta non essenziale se gli obiettivi terapeutici sono misurabili oggettivamente, come nel caso degli eventi CV più importanti "hard", a patto che la cecità sia comunque applicata agli sperimentatori deputati alla loro identificazione.

Limiti metodologici dei RCTs (Tab. 1)

Durata del trial - La durata di un RCT può difficilmente superare i 5-6 anni perché pazienti e ricercatori non sono vincolabili per periodi troppo lunghi, ed oltre un certo limite temporale vengono pertanto a mancare le condizioni necessarie per il proseguimento del trial. Il problema è scottante perché in campo di ipertensione, dislipidemie e diabete vengono raccomandate terapie "a vita" sulla base di dati di durata assai più limitata dei 30-40 anni di sopravvivenza di molti pazienti, o almeno dei pazienti di mezza età o più giovani. Una durata del beneficio al di là della durata del trial può essere ipotizzata analizzando l'andamento temporale delle curve di mortalità e morbilità CV nel trial stesso, l'assunto essendo che la loro progressiva divergenza tra i gruppi randomizzati possa significare il mantenimento o addirittura

Tabella I - Principali limiti degli RCTs, impatto sui risultati e alternative per minimizzarli.

Limite	Impatto	Alternative
Durata breve	Beneficio terapeutico valutato su breve arco di tempo per terapie che andrebbero somministrate a vita	Integrare con dati da altri tipi di indagine clinica (es. studi osservazionali, follow-up in aperto di RCTs)
Necessità di eventi	Arruolamento preferenziale di pazienti anziani e ad alto rischio	<ul style="list-style-type: none"> - Accrescere la numerosità del campione e/o la durata del trial - Scelta di endpoint semi-soft per incrementare l'incidenza di eventi senza accrescere troppo la numerosità del campione
Discrepanza tra RCTs e pratica clinica corrente (popolazione e interventi)	Limitazioni alla trasferibilità esterna dei risultati	<ul style="list-style-type: none"> - Selezionare popolazione con una certa variabilità demografica e clinica - Selezionare interventi che riflettano la pratica corrente nei gruppi di controllo
Rigidità del disegno	<ul style="list-style-type: none"> - Limitazioni alla trasferibilità esterna dei risultati - Possibile perdita di significatività se gli outcome non si verificano con la frequenza predeterminata 	<ul style="list-style-type: none"> - Una certa flessibilità generalmente tollerata nella ridefinizione a posteriori degli outcome (ma area controversa)
Loss to follow-up	<ul style="list-style-type: none"> - Importante effetto sulla significatività, possibile perdita di significatività dei risultati se numerosità del campione troppo bassa 	<ul style="list-style-type: none"> - Selezione di pazienti motivati - Ideazione di trial più brevi e con monitoraggi non troppo intensivi
Utilizzo di terapie concomitanti non previste nel protocollo	<ul style="list-style-type: none"> - Possibile riduzione dell'incidenza di eventi rispetto ai calcoli pre-trial (con perdita di significatività) - Attenuazione/ampliamento del beneficio dimostrabile dell'intervento in esame se utilizzo sbilanciato nei bracci di confronto 	<ul style="list-style-type: none"> - L'analisi per-protocol si può considerare un sostegno al dato principale, ma si perde il vantaggio della randomizzazione
Cross-over non previsto dal trattamento di controllo a quello in esame	<ul style="list-style-type: none"> - Attenuazione del beneficio dimostrabile dell'intervento in esame - Possibile perdita di significatività dei risultati 	<ul style="list-style-type: none"> - L'analisi per-protocol si può considerare un sostegno al dato principale, ma si perde il vantaggio della randomizzazione

l'incremento del beneficio negli anni successivi (1, 16). Ciò però è largamente speculativo, ragione per cui negli ultimi anni è andato crescendo il follow-up, su base osservazionale, dei pazienti dopo la fine della fase randomizzata del trial (17-19). Sia pure con risultati non sempre univoci, questo approccio ha nel complesso permesso di stabilire che, sia per la terapia antipertensiva che per le terapie ipolipemizzanti ed antidiabetiche, la riduzione degli eventi patologici dimostrata nel RCT si mantiene evidente in tutto o in parte negli anni suc-

cessivi. Il beneficio sembra pertanto essere persistente, suggerendo pertanto che, per effetto degli eventi evitati nella fase più precoce, un inizio anticipato della terapia possa rappresentare un vantaggio globale non colmabile da terapie più tardive. Il paragone degli eventi limitatamente alla fase successiva al trial, nella quale anche i pazienti del gruppo di controllo vengono in genere trattati (con scarse diversità terapeutiche tra i gruppi), ha suggerito la possibilità che, rispetto all'inizio tardivo della terapia, il trattamento precoce possa garan-

tire in modo persistente una protezione CV di entità maggiore. Il fenomeno (divenuto noto come *legacy* o ereditarietà del beneficio, e da alcuni spiegato con una più probabile irreversibilità parziale o totale del danno d'organo con trattamenti tardivi) non è stato peraltro confermato dai dati ricavati dal follow-up prolungato dei pazienti diabetici ipertesi dello studio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR controlled evaluation post-trial observational study (ADVANCE-ON) e resta pertanto di natura ipotetica (20).

È importante sottolineare che l'orizzonte temporale è essenziale per le decisioni da prendere in materia di Sanità e costituisce un elemento chiave per l'analisi farmacoeconomica dei dati. Per sopperire alla mancanza di informazioni sulla durata del beneficio, le valutazioni di costo-efficacia utilizzano in genere modelli analitico-decisionali di simulazione (quali il modello Markov) nei quali i risultati dei RCTs vengono integrati da informazioni provenienti da fonti, quali studi osservazionali e registri, nei quali i dati sono raccolti su un arco di tempo più prolungato (21, 22). Ciò però può solo fornire una stima assai approssimativa del beneficio a lungo termine e senz'altro non è in grado di fornire dati sugli effetti "life-time" di una determinata terapia. La mancanza di dati diretti, ottenuti mediante trial controllati, sull'evoluzione del beneficio terapeutico lungo l'arco della vita del paziente rimane un aspetto fortemente critico quando si devono tradurre i risultati della ricerca in raccomandazioni di carattere pratico.

Selezione dei pazienti - Un altro importante limite è la necessità, per i RCTs basati su eventi clinici letali e non, che nell'arco del follow-up il loro numero sia sufficiente a dare al paragone dei diversi gruppi terapeutici potenza statistica adeguata. Ciò richiede l'arruolamento di soggetti anziani o

comunque a rischio elevato, con la conseguenza di dover estrapolare i dati raccolti a soggetti più giovani o a rischio minore. Da ciò il paradosso che l'informazione disponibile in campo di prevenzione CV è più carente per le fasce di popolazione che più interessano la prevenzione, e che tale carenza riguarda in modo particolare il vantaggio generato dall'intervento sull'aspettativa di vita, vantaggio che nei pazienti anziani sarà necessariamente assai più ridotto che in fasce più giovani di età.

La selezione dei pazienti in funzione delle esigenze metodologiche dei RCTs contribuisce ad un altro ben noto limite, e cioè la discrepanza tra i pazienti arruolati nel trial e quelli che, anche nell'ambito di simili fasce di età e livello di rischio, caratterizzano la pratica clinica (23). Per dare al RCTs più probabilità di successo l'arruolamento deve:

- 1) evitare una eccessiva disomogeneità demografica e clinica;
- 2) includere, a giudizio del medico ricercatore, pazienti con una buona probabilità di adesione terapeutica e completamento del previsto follow-up;
- 3) limitare l'inclusione a pazienti che aderiscono formalmente all'intervento proposto, tutti fattori di potenziale grande diversità rispetto alla realtà, che spieghino perché le popolazioni dei trial risultano sistematicamente più protette di quanto non si riscontri nella pratica clinica.

L'esclusione dai trial, inoltre, riguarda spesso anche la presenza di gravi comorbidità. Un esempio a questo proposito può essere rappresentato dall'insufficienza renale in pazienti scompensati o coronaropatici (24, 25). Anche se giustificato dal pericolo che ciò possa destabilizzare il proseguo della terapia principale del trial, tale esclusione aggiunge limite a limite perché in tal

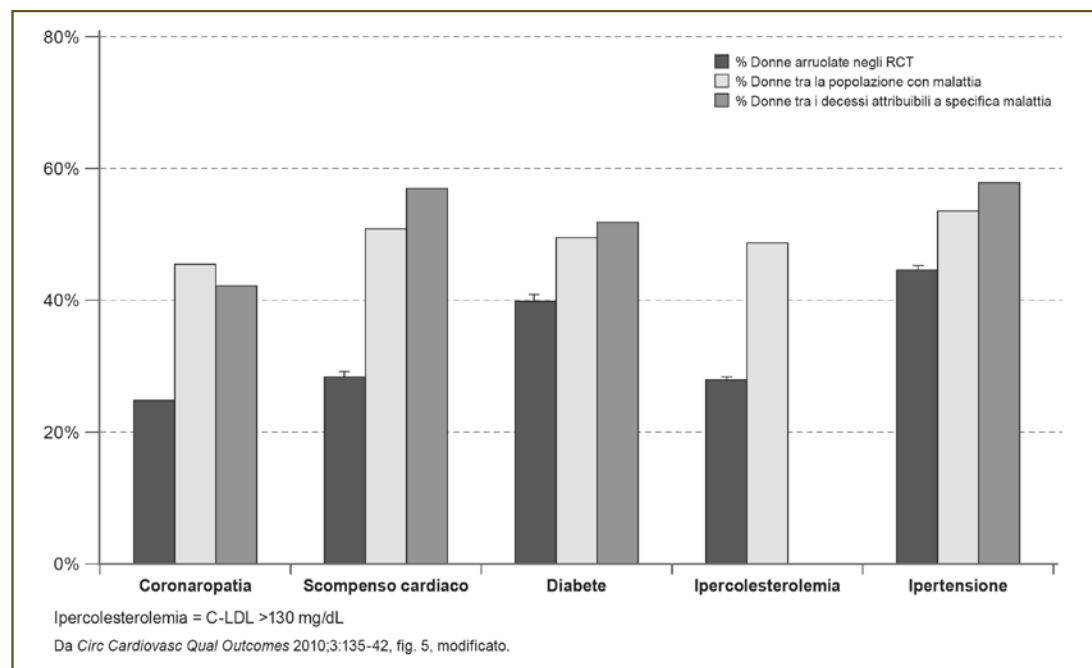


Figura 2 - Percentuale di donne arruolate nei RCTs di prevenzione CV per indicazione, confrontata con le percentuali di prevalenza (da AHA Heart Disease and Stroke Statistics, 2008) e di mortalità da malattia specifica tra le donne (Modificato da Melloni et al. 2010) (27).

modo il trial viene privato di dati su importanti potenziali fruitori dell'intervento (23, 26). La tendenza recente è di estendere i dati ricavabili dai RCTs a fasce di popolazione in passato più ignorate. Si è molto discusso, per esempio, sulla scarsa partecipazione femminile ai trial di prevenzione CV (legata al minor rischio CV delle donne rispetto a quello degli uomini), anche se la situazione va in questo senso migliorando con un aumento della partecipazione femminile ai trial dal 9% nel 1970 al 41% nel 2006 (27) (Figura 2). Vi è inoltre la ricerca di un compromesso tra rigore metodologico, che impone scelte che minimizzano disomogeneità ed altri fattori di confondimento, e variabilità demografica e clinica dei pazienti che meglio rappresentino e facilitino il trasferimento dei dati alla pratica quotidiana.

Un esempio di questi trial è l'Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to

Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) realizzato in circa 40.000 pazienti ipertesi sotto l'egida del National Institute of Health statunitense (28, 29).

A fronte di questa lodevole premessa, lo studio ha peraltro indagato terapie di assai scarsa razionalità farmacologica ed impiego corrente che hanno reso i suoi dati comunque di limitato rilievo pratico sin dalla loro pubblicazione. In altri studi la popolazione arruolata non rappresenta certamente quella che viene normalmente avviata alla terapia. Lo studio IMPROVE-IT è un tipico esempio; la combinazione statina-ezetimibe è di norma riservata ad una popolazione caratterizzata da livelli di colesterolo LDL marcatamente elevati, come anche suggerito in Italia dalla Nota 13, mentre nello studio appena menzionato i valori del gruppo trattato sono mediamente inferiori a 70 mg/dl.

Rigidità del protocollo - La rigidità del

protocollo, peraltro in diversi casi necessaria per mantenere la randomizzazione, è un altro limite dei RCTs. Ad esempio non è di solito consentito un cambio di terapia in assenza di risposta del paziente, a differenza di quanto avviene nella pratica clinica nella quale modifiche terapeutiche in pazienti che non rispondono alla terapia prescritta sono la regola. Ai fini del trial ciò significa che al risultato contribuiscono anche pazienti refrattari alla terapia in studio, con una evidente diminuzione delle sue potenzialità di dimostrare vantaggi. Possono invece essere ammissibili variazioni delle caratteristiche di selezione dei pazienti, del loro numero, della durata del follow up o anche, ma solo entro certi limiti, degli eventi da includere negli obiettivi primari o secondari. Per essere accettabili, tuttavia, tali modifiche vanno decise e rese note alla comunità scientifica prima della “rottura del cieco”, e devono essere dettate dalla necessità di tener conto di nuovi dati sull’efficacia o sicurezza dei farmaci studiati o di risultati preliminari che indichino un’incidenza di eventi inferiore al previsto (con conseguente rischio di compromissione della potenza statistica dello studio). Confrontando gli obiettivi primari indicati alla registrazione del trial e quelli riportati nella pubblicazione finale, modifiche di varia entità appaiono tutt’altro che rare anche quando si prendono in considerazione i trial più noti (30). Senza voler approfondire l’argomento, è tuttavia importante sottolineare che deviazioni metodologiche dal protocollo iniziale comportano il rischio di “bias” e di perdita di trasparenza dello studio. Pur accettando una certa flessibilità (soprattutto nei trial a lungo termine, nel corso del quale lo standard terapeutico può evolversi, o quando i dati raccolti mettono in dubbio l’adeguatezza del calcolo statistico iniziale), le deviazioni dal protocollo dovrebbero comunque sempre obbedire

ad alcuni criteri, tra i quali la cecità rispetto ai trattamenti dei responsabili delle analisi statistiche ad esse preposti, la menzione iniziale delle possibili future modifiche e la specificazione delle modalità e tempistica delle analisi ad interim dei risultati sui quali esse si devono basare (30, 31).

Limiti di implementazione - Importanti limitazioni derivano anche da problemi generati nella fase di conduzione del trial. Nel corso del follow-up un certo numero di pazienti può non presentarsi più alle visite, e nessuna informazione sul loro destino clinico-terapeutico può risultare reperibile (“loss to follow-up”). Inoltre, i pazienti o i medici coinvolti nello studio possono modificare (per la comparsa di effetti collaterali, la percezione dell’inefficacia terapeutica o altre ragioni) la terapia iniziale o addirittura sostituirla in tutto o in parte con quella indagata nel gruppo parallelo di confronto. Mentre il fenomeno del *loss to follow-up* è, almeno nei trial più recenti, raro, quello legato alle inosservanze terapeutiche può essere assai frequente, come riscontrato, ad esempio, nello studio ALLHAT, in cui il cross-over al gruppo di paragone parallelo riguardava il 20-25% dei casi (28). Poiché l’analisi dei dati avviene secondo il metodo “intenzione di trattare” (e cioè includendo tutti i pazienti che sono stati randomizzati ad un trattamento indipendentemente dal fatto che lo abbiano poi ricevuto) è evidente che ciò può comportare una devastante riduzione delle diversità terapeutiche tra i gruppi confrontati statisticamente, con una grave perdita della potenza statistica originaria dello studio. Per mitigare l’impatto di questi fenomeni si ricorre talvolta all’analisi “per protocollo” dei risultati, e cioè al paragone di gruppi che hanno seguito in modo sufficientemente preciso la terapia prevista inizialmente. L’analisi “per protocollo” può essere utile per stimare la possibile entità del beneficio dell’assunzio-

ne di un farmaco nella pratica clinica, ma comporta la perdita del vantaggio più importante dei RCTs, e cioè il paragone tra gruppi randomizzati.

Studi recenti hanno indagato i fattori responsabili della scelta di non partecipare a trial, nonché dell'abbandono o comunque della deviazione terapeutica dal protocollo nei RCTs. I più importanti fattori sono risultati essere l'eccessiva intensità del monitoraggio clinico dei pazienti, nonché la lunga durata dello studio (>6 mesi), mentre meno importanti sono apparsi, tra i fattori legati al paziente, l'età avanzata, la lontananza dal centro medico ed il sesso femminile (32). Ciò può rappresentare una utile fonte di informazione nella pianificazione di nuovi trial che dovrebbero privilegiare protocolli semplici e follow-up di breve durata, quest'ultimo requisito peraltro in contrasto con la necessità dei trial terapeutici nell'ipertensione, diabete e dislipidemia di estendere temporalmente l'informazione (33). Di vitale importanza appare anche ridurre al minimo il fenomeno del loss-to-follow-up ed esaminare le potenziali implicazioni dei dati mancanti sui risultati, per esempio tramite analisi di sensibilità (34).

Endpoint: una scelta in evoluzione

Gli eventi patologici abitualmente utilizzati nei RCTs sulla prevenzione CV (la mortalità CV, l'infarto miocardico, l'ictus e la mortalità da tutte le cause) hanno il vantaggio della inequivocabilità diagnostica e della immediata rilevanza clinica. Come ricordato in precedenza, essi però richiedono pazienti ad elevato rischio CV, la loro applicazione a fasce di pazienti a rischio minore richiedendo popolazione e tempi di follow-up irrealistici. Per aumentare il numero di eventi pur mantenendo il trial entro dimensioni gestibili, si è fatto progressivamente ricorso ad eventi definiti

come *semi-hard*, aggiungendo cioè ai tradizionali eventi "*hard*" lo scompenso cardiaco, l'angina instabile, gli attacchi ischemici transitori, interventi di rivascularizzazione coronarica o periferica ecc. I pareri su questo approccio sono controversi perché, se è vero che tali eventi incidono anch'essi pesantemente sul benessere del paziente, la decisione terapeutica e la spesa sanitaria, è altrettanto vero che la loro identificazione diagnostica è più complessa e che in molti casi essi risentono maggiormente dell'influenza di fattori esterni come il variare dei criteri di ospedalizzazione ed intervento a seconda del contesto sanitario (35). L'incremento degli endpoint impiegati nei RCTs di prevenzione CV sembra peraltro irreversibile. Un più recente compromesso è la limitazione agli eventi oggetto di ospedalizzazione, nei confronti dei quali l'incertezza diagnostica è minore. Ciò è sicuramente vero per lo scompenso cardiaco che, se rilevato in regime di ricovero ospedaliero, è meno soggetto ad una diagnosi erronea, legata alla dispnea ed agli edemi declivi causati da pneumopatie croniche, scarso allenamento o insufficienza venosa periferica, soprattutto nei soggetti sovrappeso.

Un altro approccio per contenere la dimensione del campione è l'utilizzo dei cosiddetti endpoint "surrogati". Nella accezione corrente tale endpoint è rappresentato da un biomarcatore misurabile con esami di laboratorio o strumentali che si ritiene possa precedere e predire l'evento clinico sulla base di dati fisiopatologici, epidemiologici e terapeutici (36). Secondo l'International Conference on Harmonisation, la validità di un obiettivo surrogato (o intermedio) dipende dalla:

- 1) plausibilità biologica della sua relazione con l'evento clinico;
- 2) dimostrazione in studi osservazionali del suo valore prognostico;

3) evidenza che le sue modifiche terapeutiche corrispondono, in maniera proporzionale, alle modifiche dell'evento clinico (37).

Idealmente, oltre alla indispensabile convalida concettuale, epidemiologica e terapeutica, gli obiettivi intermedi dovrebbero anche essere rappresentati da misure riproducibili, facilmente accessibili, poco costose e con applicabilità a larghi strati della popolazione. L'impiego di endpoint intermedi nei RCTs di prevenzione CV è di grande importanza potenziale perché il loro verificarsi con molto anticipo rispetto all'evento clinico può facilitare studi su soggetti più giovani o sulle fasi iniziali della prevenzione, preclusi all'utilizzo degli eventi *hard*, per definizione tardivi. Tuttavia, nonostante un lungo impiego anche in campo regolatorio (approvazione di farmaci sulla base del loro effetto antipertensivo, ipolipemizzante o ipoglicemizzante) il loro valore e la loro potenzialità di sviluppo rimangono controversi, soprattutto per la

mancaza di inequivocabili dimostrazioni della associazione fra le loro modifiche terapeutiche e la contemporanea o successiva modifica del rischio degli eventi clinici dei quali sono ritenuti precursori (38, 39). Lo scetticismo è incrementato dai risultati di alcuni vecchi e nuovi trial nei quali, per esempio, un effetto favorevole sul colesterolo LDL o HDL in pazienti dislipidemici, una riduzione di aritmie ventricolari in pazienti post-infartuati od un effetto antiproteinurico in pazienti diabetici sono risultati associarsi ad un incremento anziché ad una riduzione del rischio di morbilità o mortalità CV (40-42). In campo di ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete l'evoluzione dei RCTs verso l'impiego di obiettivi intermedi va comunque incoraggiata, soprattutto se rivolta a misure di danno d'organo, che chiaramente precedono l'evento clinico, che mai si può manifestare in soggetti con un sistema cardiovascolare veramente integro (43) (Tabella 2). Le misure correntemente più promettenti sono

Tabella 2 - Biomarker di danno d'organo frequentemente utilizzati in area CV: valore predittivo, accessibilità, riproducibilità e costo-efficacia (Modificato da Mancía et al, 2013) (43).

Marcatore	Valore predittivo CV	Accessibilità	Riproducibilità	Costo-efficacia
Elettrocardiografia	+++	++++	++++	++++
Ecocardiografia + Doppler	++++	+++	+++	+++
Velocità di filtrazione glomerulare stimata	+++	++++	++++	++++
Microalbuminuria	+++	++++	++	++++
Spessore medio-intimale (IMT) carotideo e placca	+++	+++	+++	+++
Rigidità arteriosa (velocità dell'onda di polso)	+++	++	+++	+++
Indice pressorio caviglia-braccio	+++	+++	+++	+++
Fondoscopia	+++	++++	++	+++
<i>Altre misurazioni</i>				
Score del calcio coronarico	++	+	+++	+
Disfunzione endoteliale	++	+	+	+
Lacune cerebrali/lesioni della sostanza bianca	++	+	+++	+
Risonanza magnetica cardiaca	++	+	+++	++

Punteggio da + a ++++

la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (misurata sia ecograficamente che elettrocardiograficamente) e la riduzione della escrezione urinaria proteica per le quali esistono evidenze, pur non sempre consistenti e comunque in genere ottenute attraverso una analisi post-hoc dei dati, che ad esse corrisponde una riduzione di eventi CV e renali. Ciò manca per misure di aterosclerosi o distensibilità vascolare, la cui evidenza è tuttora ristretta all'ambito epidemiologico e non terapeutico. Studi più estesi e approfonditi sull'impiego di biomarcatori in generale e misure di danno d'organo in particolare nei RCTs sono fortemente auspicabili.

Aspetti statistici

Senza voler approfondire la tematica, due argomenti, anch'essi controversi, vanno ricordati: gli studi di non-inferiorità e l'espressione del beneficio clinico come riduzione del rischio relativo o assoluto. I RCTs di non-inferiorità sono nati per ovviare alle difficoltà che si incontrano nel dover paragonare gli effetti di una nuova terapia ad un gruppo di controllo che per motivi etici non può essere privato della terapia standard, con lo scopo di favorire l'approvazione di farmaci che non siano meno protettivi di quelli disponibili, ma possano possedere vantaggi aggiuntivi comunque di interesse clinico, come una maggior tollerabilità, un minor costo, od una superiore facilità di somministrazione. In realtà il disegno è stato utilizzato anche al fine di lanciare sul mercato farmaci che non offrivano vantaggi rispetto alle terapie di riferimento, ragione per cui un atteggiamento più restrittivo si impone (23, 44). Deve poi essere ricordato che il principio stesso del trial di non-inferiorità è discutibile perché i margini entro cui la nuova terapia deve collocarsi per non essere ritenuta

inferiore sono ricavati dai dati ottenuti in contesti temporali e con terapie e su popolazioni diverse.

Per quanto riguarda il tema ampiamente dibattuto dell'espressione del beneficio clinico in termini di riduzione di rischio relativo o di rischio assoluto, sembra esservi un consenso crescente tra clinici, editori di letteratura medica e autorità sanitarie sulla necessità di documentare entrambi i tipi di rischio (come raccomandato esplicitamente, del resto, nelle linee guida del CONSORT) (45). È noto come il metodo scelto per presentare i dati di efficacia e di tollerabilità influenzi l'interpretazione dei risultati dello studio. La riduzione del rischio relativo rimane generalmente costante in popolazioni con diversi livelli di rischio al basale, mentre la riduzione del rischio assoluto varia al variare del livello di rischio del paziente individuale. Con un basso numero di eventi, la riduzione del rischio relativo rimane costante, mentre quella del rischio assoluto diventa inferiore (46). Nei trial CV (al pari di altre aree), l'opzione prevalente finora è stata di esprimere i risultati in termini di rischio relativo, ma questa scelta tende ad amplificare la percezione del beneficio del trattamento. Anche la scelta di riportare i dati in termini di rischio assoluto può essere criticabile in quanto una sua interpretazione restrittiva potrebbe erroneamente minimizzare l'importanza dell'effetto terapeutico (47). Documentare il beneficio sia in termini di rischio relativo sia di rischio assoluto aiuta ad interpretare meglio i risultati di uno studio nel contesto clinico.

Conclusioni e prospettive

Lo studio clinico controllato e randomizzato rimane lo strumento migliore che abbiamo per l'indagine clinica (o, parafrasando il detto di Churchill sulla democrazia,

il meno peggiore), ma i suoi limiti vanno tenuti presenti, minimizzandoli ove possibile. Soprattutto, è importante considerare l'impatto di tali limiti sull'interpretazione dei dati. Appare inoltre indispensabile integrare i risultati ottenuti nei trial randomizzati con quelli di altri tipi di indagini (es. studi osservazionali) per avere un panorama clinico più completo entro cui orientarsi. Per quanto riguarda il futuro, l'esperienza recente scoraggia aspettative eccessive sulla possibilità che nuove terapie dimostrino grandi margini di beneficio nella prevenzione degli endpoint CV primari. Inoltre l'obiettivo terapeutico si sta evolvendo: non si mira più soltanto a ridurre l'incidenza di eventi sfavorevoli, ma a rallentare il più possibile l'aumento del livello di rischio con l'evolversi della malattia (48). Lo scopo del trattamento, come sintetizzato da Williams è "*to prevent the evolution of disease, rather than struggle to treat its consequences*" (49). I limiti dell'impostazione tradizionale sull'approccio terapeutico sono evidenti già in uno dei primi trial sui benefici della terapia antipertensiva, l'Hypertension Detection and Follow-up Program (50). L'intervento in esame risultava più efficace nei pazienti ad alto rischio rispetto a quelli a basso rischio (per il maggior numero di eventi mortali risparmiati), ma non trattando i pazienti a basso rischio si accresceva grandemente il rischio residuo. In futuro si dovrebbe dedicare più attenzione alla fascia di popolazione relativamente giovane e a basso livello di rischio, che non "produce" eventi ma che dovrebbe trarre dalla prevenzione i maggiori vantaggi a lungo termine (in termini clinici e farmacoeconomici).

Il tumultuoso sviluppo delle conoscenze nell'area cardiovascolare, la difficoltà intrinseca di individuare pazienti che possano partecipare a RCTs e siano rappresentativi della popolazione che verrà poi

trattata, la necessità di concludere gli studi in tempi ragionevoli, e la difficoltà nell'evitare interruzioni di terapia e/o crossover stanno mettendo in difficoltà i ricercatori che conducono trial clinici.

È chiaramente arrivato il momento per un chiaro ed aperto confronto che permetta di rivedere il dogma dei RCTs in funzione di queste nuove variabili. Questo anche per evitare che nuovi farmaci non vengano valutati nella giusta prospettiva e molecole potenzialmente valide non vengano rese disponibili a pazienti che potrebbero trarne beneficio.

Elenco degli argomenti trattati

- Gli studi clinici controllati e randomizzati (*randomised controlled trial*, RCT) nell'area cardiovascolare (CV) hanno fornito il più alto livello possibile di evidenza nella prevenzione dell'ipertensione, della dislipidemia e del diabete mellito di tipo 2. Negli ultimi anni però si è assistito ad una progressiva diminuzione dei trial in corso (soprattutto nelle aree di ipertensione e dislipidemia) a causa dei costi e della difficoltà crescente di dimostrare benefici statisticamente significativi per le nuove terapie in pazienti sempre meglio protetti grazie al miglioramento degli standard terapeutici.
- Gli RCTs rimangono il *gold standard* della medicina basata sull'evidenza, ma presentano limiti metodologici che non possono essere ignorati e che possono condizionare profondamente i risultati ottenuti, la loro validità e la loro rilevanza nel contesto clinico attuale.
- Limitazioni importanti riguardano soprattutto la durata relativamente breve del follow-up (che non permette di verificare il protrarsi o meno del beneficio terapeutico dimostrato nell'arco della vita del paziente) e la necessità di una

frequenza sufficientemente alta di eventi (che porta spesso alla scelta di studiare i pazienti anziani e quelli a più alto rischio).

- Altri limiti importanti sono la discrepanza con la pratica clinica, la scarsa flessibilità del protocollo, la perdita di pazienti durante il follow-up, l'assunzione di trattamenti concomitanti non previsti e il cross-over al braccio di confronto.
- Aspetti controversi riguardano anche la scelta degli endpoint (*hard* verso *soft* o *semi-soft*), e il ruolo degli obiettivi di vantaggio intermedio (in particolare i marcatori di danno d'organo) come potenziali endpoint.
- Nei trial CV che si svolgeranno nel prossimo futuro, è improbabile che per le nuove terapie saranno dimostrati grandi margini di beneficio relativi agli endpoint primari. Inoltre l'obiettivo terapeutico si sta evolvendo dalla riduzione dell'incidenza di eventi al rallentamento dell'evoluzione della malattia. I marcatori di danno d'organo potrebbero rivestire un'importanza particolare a questo riguardo ma sono necessari ulteriori approfondimenti.
- È necessario un chiaro ed aperto confronto che permetta di rivedere il dogma dei RCTs in funzione di queste nuove variabili.

RIASSUNTO

I trial controllati e randomizzati (RCTs) cardiovascolari (CV) hanno fornito il maggior livello di evidenza possibile nello stabilire l'efficacia di nuove terapie nei pazienti con ipertensione, ipercolesterolemia e diabete mellito di tipo 2, e sono fattori fondamentali nell'orientamento della pratica clinica. Tuttavia, hanno limitazioni. In questa rassegna abbiamo analizzato le principali limitazioni dei RCTs CV (durata limitata, mancanza di flessibilità nel disegno, popolazioni di pazienti non rappresentative della pratica reale, perdita al follow-up, crossover non intenzionale) e le problematiche relative alla selezione degli endpoint (parametri 'hard' vs 'soft' or 'semi-soft'). Anche le implicazioni dei disegni di non-inferiorità e delle modalità di esprimere la riduzione del rischio (rischio relativo vs assoluto) sono discusse brevemente. I limiti dei RCTs devono essere tenuti presenti nell'interpretazione dei dati dei trial CV, e i risultati di questi studi dovrebbero essere integrati nelle decisioni cliniche con informazioni da altre fonti. I trial futuri dovrebbero concentrarsi principalmente su interventi mirati al rallentamento dell'evoluzione della malattia in popolazioni di pazienti più giovani e con un minore livello di rischio CV. Sono necessarie ulteriori indagini per chiarire il ruolo dei marcatori di danno d'organo come potenziali outcome di trial clinici.

Parole chiave: *Le malattie cardiovascolari, studi clinici controllati e randomizzati, metodologia, disegno dello studio, determinazione degli endpoints.*

Bibliografia

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
2. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.
3. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
4. Baigent C, Landray MJ, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Re-

- nal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
5. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203-12.
 6. Keech A, Simes RJ, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
 7. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
 8. Zanchetti A, Liu L, Mancía G, et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *J Hypertens* 2014; 32: 1888-97.
 9. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 826-32.
 10. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, et al. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *Eur Heart J* 2014; 35: 1996-2000.
 11. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 2008-17.
 12. Kleijnen, J, Gøtzsche PC, Kunz R, et al. So what's so special about randomisation. In: Maynard A, Chalmers I eds. *Non-random reflections on health services research*. London: BMJ Books, 1997: 93-106.
 13. Greenland S. Randomization, statistics, and causal inference. *Epidemiology* 1990; 1: 421-9.
 14. Diamond GA. Randomized trials, observational registries, and the foundations of evidence-based medicine. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1436-41.
 15. Hlatky MA, Winkelmayer WC, Setoguchi S. Epidemiologic and statistical methods for comparative effectiveness research. *Heart Fail Clin* 2013; 9: 29-36.
 16. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
 17. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86: 257-62.
 18. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet* 1997; 349: 1493-7.
 19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-76.
 20. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2014 (In Press). DOI: 10.1056/NEJMoa1407963.
 21. Grover SA, Coupal L, Lowensteyn I. Determining the cost-effectiveness of preventing cardiovascular disease: are estimates calculated over the duration of a clinical trial adequate? *Can J Cardiol* 2008; 24: 261-6.
 22. Burgers LT, Redekop WK, Severens JL. Challenges in modelling the cost effectiveness of various interventions for cardiovascular disease. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 627-37.
 23. Nallamothu BK, Hayward RA, Bates ER. Beyond the randomized clinical trial: the role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. *Circulation* 2008; 118: 1294-303.
 24. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 917-24.
 25. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006; 296: 1377-84.
 26. Maasland L, van Oostenbrugge RJ, Franke CF, et al. Netherlands Stroke Survey Investigators. Patients enrolled in large randomized clinical trials of antiplatelet treatment for prevention after transient ischemic attack or ischemic stroke are not representative of patients in clinical practice: the Netherlands Stroke Survey. *Stroke* 2009; 40: 2662-8.
 27. Melloni C, Berger JS, Wang TY, et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 135-42.
 28. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The

- Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
29. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
 30. Brancati FL, Evans M, Furberg CD, et al. Look AHEAD Study Group. Midcourse correction to a clinical trial when the event rate is underestimated: the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Study. *Clin Trials* 2012; 9: 113-24.
 31. Evans S. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials* 2007; 2: e18.
 32. Martin SS, Ou FS, Newby LK, et al. Patient- and trial-specific barriers to participation in cardiovascular randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 762-9.
 33. Frye RL. Success in recruitment to randomized clinic trials: keep it simple and close to home ... or is there more to it? *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 770-1.
 34. Akl EA, Briel M, You JJ, et al. Potential impact on estimated treatment effects of information lost to follow-up in randomised controlled trials (LOST-IT): systematic review. *BMJ* 2012; 344: e2809.
 35. Nissen SE. Cardiovascular outcomes in randomized trials: should time to first event for "hard" end points remain the standard approach? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2363-5.
 36. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
 37. Book Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Statistical Principles for Clinical Trials (ICH Topic E9). CPMP/ICH/363/96. European Medicines Agency City; 1998. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Statistical Principles for Clinical Trials (ICH Topic E9). CPMP/ICH/363/96.
 38. Ciani O, Buyse M, Garside R, et al. Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013; 346: f457.
 39. Domanski M, Pocock S, Bernaud C, et al. Surrogate endpoints in randomized cardiovascular clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol* 2011; 25: 411-3.
 40. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
 41. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
 42. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
 43. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
 44. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, et al. CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* 2012; 308: 2594-604.
 45. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.
 46. Barratt A, Wyer PC, Hatala R, et al. Evidence-Based Medicine Teaching Tips Working Group. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ* 2004; 171: 353-8.
 47. Schwartz LM, Woloshin S, Dvorin EL. Ratio measures in leading medical journals: structured review of accessibility of underlying absolute risks. *BMJ* 2006; 333: 1248.
 48. Kaplan NM. Clinical trials for hypertension: expectations fulfilled and unfulfilled. *Hypertension* 2007; 49: 257-9.
 49. Williams B. Evolution of hypertensive disease: a revolution in guidelines. *Lancet* 2006; 368: 6-8.
 50. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-71.