

## Commentaires sur HOPE 3

Dès fois qu'il y ait quelques admirateurs... ça se trouve, vous allez voir !

Résumé des résultats, en toute objectivité :

1- pas d'effet sur la **mortalité totale**

2- pas d'effet sur la **mortalité cardiovasculaire**

3- autrement dit, puisque selon les auteurs la rosuvastatine aurait protégé (24% de réduction du risque relatif ; cf. ligne « *first coprimary outcome* ») dans le tableau ci-dessous) ces patients (et selon la formule célèbre), voilà des "morts-guérés" ou des "morts-protégés"...

3- tout ça, malgré une réduction des LDLs qui approche les 30%...

4- ils disent par exemple qu'il y a eu moins d'infarctus non mortels ; mais en presque 6 ans et avec presque 13,000 patients, ils en ont compté seulement **114** (45 vs. 69 dans l'analyse simpliste ci-dessous à deux groupes alors qu'en fait il y a 4 groupes ; voir plus loin).

Outcome	Rosuvastatin Group (N=6361)	Placebo Group (N=6344)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Coprimary outcomes — no. (%)				
First coprimary outcome	235 (3.7)	304 (4.8)	0.76 (0.64–0.91)	0.002
Second coprimary outcome	277 (4.4)	363 (5.7)	0.75 (0.64–0.88)	<0.001
Secondary outcome — no. (%)				
	306 (4.8)	393 (6.2)	0.77 (0.66–0.89)	<0.001
Components of the coprimary and secondary outcomes — no. (%)				
Death from cardiovascular causes	154 (2.4)	171 (2.7)	0.89 (0.72–1.11)	
Myocardial infarction	45 (0.7)	69 (1.1)	0.65 (0.44–0.94)	
Stroke	70 (1.1)	99 (1.6)	0.70 (0.52–0.95)	

Avec des définitions et conditions diagnostics hautement suspectes comme indiquées ci-dessous (scans extraits du "Supplementary section", une mine d'information) sans qu'on sache ce qu'ils ont vraiment inclus dans leurs statistiques... Par exemple, est-ce que ces très suspects "**probable non-procedural MI**" font partie du "primary endpoint 1" ? Ce n'est pas précisé dans l'article du NEJM. Et pas non plus dans l'article du Can J cardiol cité plus bas. Il est probable que oui si on se réfère aux multiples amendements au protocole (jusqu'en Octobre 2015) tous visant (voir plus bas) à augmenter le nombre d'évènements à inclure dans l'analyse ! Dans ce cas, l'analyse des infarctus est hautement critiquable. Même topo pour les AVC !

### MYOCARDIAL INFARCTION

#### Definite Non-procedural MI

#### EITHER

Cardiac Ischemic Symptoms lasting  $\geq 20$  minutes, determined by the site investigator to be secondary to ischemia

#### OR

ECG or changes consistent with acute infarction or ischemia MI:

- New diagnostic Q waves (Q wave in leads V2 and V3  $\geq 0.02$  sec or QS complex in leads V2 and V3; Q wave  $\geq 0.03$  sec and  $\geq 0.1$  mV deep or QS complex in leads I,

"determined by the site investigator to be secondary to ischemia" : pas beau ça ?

Ou encore :

**Probable Non-procedural MI**

In cases of missing cardiac biomarkers:

- Ischemic symptoms lasting  $\geq 20$  minutes considered to be of cardiac origin and requiring hospitalization with ECG changes consistent with acute ischemia or with thrombolysis or coronary revascularization within 12 hours.

In cases of missing information on symptoms and ECG report or tracing:

- History of hospitalization for MI with cardiac enzymes showing a typical pattern of MI as for definite MI. However, the local PI should find out if the participant had chest pain or if the event occurred in a peri-operative period.

In cases of missing information on cardiac markers, ECG findings and duration of typical symptoms:

- History of hospitalization for MI with a documented finding compatible with recent MI on follow-up ECG or on imaging (cardiac echocardiography, nuclear scan, MRI)

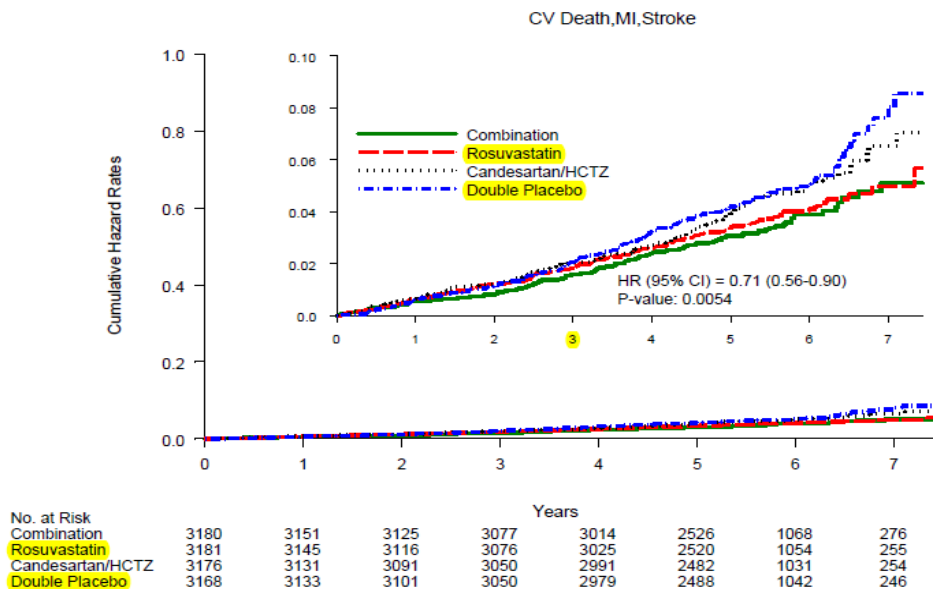
Amusant ! On notera aussi l'étrange définition de l'insuffisance cardiaque :

**HEART FAILURE**

A diagnosis is made based on signs and symptoms. Heart Failure symptoms include dyspnea (at rest or on exertion), orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea; and signs: rales, edema, elevated jugular venous pressure includes:

D'autre part, si on analyse non pas deux groupes mais les 4 groupes ensemble [et c'est impératif pour "contrôler" de possible interactions que les tests statistiques n'identifient pas (voir le "Supplementary materials")], on constate qu'il ne se passe strictement rien pendant les 3 premières années pour le "primary endpoint" ("co-primary outcome 1" ; courbe de survie ci-dessous) : la courbe rouge (rosu) et la courbe bleue (double placebo) sont confondues. Trois années de traitement sans aucun effet sur les complications majeures mortelles et non mortelles !

**Figure S9: Cumulative Incidence of Co-Primary Outcome 1 in the Candesartan/HCTZ+Rosuvastatin, Rosuvastatin Alone, Candesartan-HCTZ Alone and Double Placebo Groups**



Cumulative hazard curves are shown for those receiving rosuvastatin + BP lowering, rosuvastatin alone, BP lowering alone, and double placebo. The hazard ratios (HR), 95% confidence intervals (CI), and P values are presented for the comparison between dual active therapy (rosuvastatin + BP lowering) and dual placebo.

La courbe bleue commence à "décrocher" vers l'année 5 mais surtout après l'année 6 au moment où l'échantillon est réduit à 1000 environ puis à 250 environ. Autrement dit, avec si peu d'infarctus dans chacun des 4 groupes, on peut penser qu'il ne se passe pas grand-chose (toute petite différence si différence il y a) en termes d'infarctus et probablement d'AVC pendant 3 ans... et que brusquement autour de 4-5 ans au moment où [règle de probabilité basique (dite régression à la moyenne)] les courbes doivent converger, elles se mettent soudainement à diverger drastiquement... Mathématiquement non crédible !

Concernant les chiffres proprement dits, on voit aussi (tableau S20 ci-dessous) que la différence dans les "hospitalisations pour" (on ne parle pas d'infarctus ou d'AVC non mortels ; bizarre !) pour les composantes du "co-primary outcome 1" autres que la mortalité cardiovasculaire repose sur de faibles différences (37 vs.26 pour l'infarctus et 53 vs. 37 pour l'AVC ; donc une différence totale de 27) qui a peu de chance de rendre ce « primary endpoint » significatif dans une analyse à 4 groupes.

**Table S20: Reasons for Hospitalization in the Candesartan/HCTZ+Rosuvastatin, Rosuvastatin Alone, Candesartan/HCTZ Alone and Double Placebo Groups**

	Candesartan/HCTZ+ Rosuvastatin N=3,180 N (%)	Rosuvastatin Alone N=3,181 N (%)	Candesartan/HCTZ Alone N=3,176 N (%)	Double Placebo N=3,168 N (%)	P value
Total Hospitalizations	560 (17.6)	506 (15.9)	552 (17.4)	573 (18.1)	0.62
Cardiovascular Hospitalizations	141 (4.4)	140 (4.4)	178 (5.6)	191 (6.0)	0.005
Myocardial infarction	20 (0.6)	26 (0.8)	27 (0.9)	37 (1.2)	0.02
Stroke	31 (1.0)	37 (1.2)	47 (1.5)	53 (1.7)	0.02
Transient ischemic attack	5 (0.2)	9 (0.3)	8 (0.3)	4 (0.1)	1.0
Congestive heart failure	11 (0.3)	8 (0.3)	13 (0.4)	14 (0.4)	0.56
Unstable/new/worsening angina	20 (0.6)	18 (0.6)	21 (0.7)	26 (0.8)	0.38
Cardiac arrest	2 (0.1)	5 (0.2)	4 (0.1)	8 (0.3)	0.06
Supraventricular arrhythmia	20 (0.6)	12 (0.4)	17 (0.5)	25 (0.8)	0.46
Sustained ventricular tachycardia/arrhythmia	3 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.2)	0.51
Pulmonary embolism	5 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)	0.58
Coronary angiography	28 (0.9)	26 (0.8)	25 (0.8)	41 (1.3)	0.12
CABG	8 (0.3)	5 (0.2)	10 (0.3)	14 (0.4)	0.21
Percutaneous Coronary Intervention	14 (0.4)	20 (0.6)	26 (0.8)	32 (1.0)	0.01

Pas mieux, quand il est mixé à la mortalité cardiovasculaire (Tableau S18 ci-dessous : 91 vs. 79, une différence de 12) ; bref une différence de 39 (12 + 27) entre le groupe double placebo et le groupe rosuvastatine pour le *primary endpoint* ; qui en fait s'étale sur un suivi de 7 ans, ou une moyenne de 5.6 années.

**Table S18: Causes of Death in the Candesartan/HCTZ+Rosuvastatin, Rosuvastatin Alone, Candesartan/HCTZ Alone and Double Placebo Groups\***

	Candesartan/HCTZ+ Rosuvastatin N=3,180 N (%)	Rosuvastatin Alone N=3,181 N (%)	Candesartan/HCTZ Alone N=3,176 N (%)	Double Placebo N=3,168 N (%)
Total death	163 (5.1)	171 (5.4)	179 (5.6)	178 (5.6)
Cardiovascular death	75 (2.4)	79 (2.5)	80 (2.5)	91 (2.9)
Non cardiovascular death	88 (2.8)	92 (2.9)	99 (3.1)	87 (2.7)
Cancer	55 (1.7)	53 (1.7)	55 (1.7)	59 (1.9)
Pulmonary	10 (0.3)	10 (0.3)	10 (0.3)	7 (0.2)
Gastrointestinal	6 (0.2)	2 (0.1)	6 (0.2)	2 (0.1)

On comprend ainsi pourquoi l'analyse par 4 groupes du "*primary endpoint*" n'est pas rapportée ni discutée dans l'article princeps du New England J Med.

Avec cette analyse, l'essai est probablement négatif ou, dit autrement (et si on accepte la véracité des chiffres ; ce qu'il faudrait vérifier...), il faut traiter 3181 patients pendant 5.6 ans pour s'épargner 39 complications majeures, soit 7 complications par an.

Dit autrement, **en traitant 1000 patients pendant une année, j'épargne au mieux 2 complications non mortelles avec aucun effet sur l'espérance de vie.** Et l'erreur standard est telle que je peux penser que ce gain fictif (calculé) est probablement illusoire.

NB : au cas où vous n'auriez pas trouvé les conflits d'intérêt de nos petits amis, voilà et c'est dans l'article du Can J Cardiol cité plus bas :

Canadian Journal of Cardiology  
Volume 32 2016

#### Disclosures

Eva Lonn has received institutional research funding from AstraZeneca, Amgen, Bayer, GlaxoSmithKline (GSK), Eli Lilly, Sanofi, Servier and received honoraria for lectures or consulting from Amgen, Sanofi, and Servier. Antonio Dans has received research funding and or honoraria for lectures and travel support from Merck Sharp and Dohme, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb (BMS), Bayer, Sanofi, and Glaxo. Claes Held reports institutional research grants from GSK, BMS/Pfizer, Merck, and Roche and institutional grants and personal fees from AstraZeneca outside the submitted work. Petr Jansky received speaking honoraria from Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer, BMS, Sanofi, Eli Lilly, AstraZeneca, and Abbott. Kamlesh Khunti has received funds for research and acted as consultant to or received honoraria from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Jansen, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda, and Unilever. Lawrence A. Leiter has received research funding from, has provided CME on behalf of, and/or has acted as a consultant to: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GSK, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier, and Takeda. Basil Lewis has received research support and as consultant and advisory board honoraria from AstraZeneca, Pfizer, MSD, and Amgen and honoraria for speaking engagements from Pfizer and BMS. Patricio Lopez-Jaramillo has received honoraria for speaking engagements with Merck, MSD, Boehringer Ingelheim, Sanofi, AstraZeneca, Novartis, Roche, and Abbott. Alexandr Parkhomenko has received research funding from AstraZeneca, GSK, Servier, Amgen, BHFZ, and Bayer and honoraria for speaking engagements/advisory boards from Sanofi, Servier, Bayer, BHFZ, Boehringer Ingelheim, and AstraZeneca. Ron J.G. Peters has received consultancy fees from AstraZeneca unrelated to the HOPE-3 Study. Christopher M. Reid is supported by a National Health and Medical Research Council Fellowship and has received research funding from BMS, AstraZeneca, Servier, and Bayer. Karen Sliwa has received research funding from the Medical Research Council South Africa and the Sir Maurice Foundation, University of Cape Town. Jun Zhu has received a grant from Boehringer Ingelheim and BMS and honoraria received from Sanofi, Boehringer Ingelheim, Bayer, BMS, and AstraZeneca. Salim Yusuf has received institutional research funding from AstraZeneca. The other authors have no conflicts of interest to disclose.

Y a de quoi nourrir tout le monde... C'est là pour les curieux...

## Clinical Research

**Novel Approaches in Primary Cardiovascular Disease Prevention: The HOPE-3 Trial Rationale, Design, and Participants' Baseline Characteristics**Eva Lonn, MD, MSc,<sup>a,b</sup> Jackie Bosch, PhD,<sup>b</sup> Janice Pogue, PhD,<sup>b</sup> Alvaro Avezum, MD, PhD,<sup>c</sup>

Un autre point intéressant que vous pouvez retrouver assez bien décrit dans l'article de Lonn E et al in **Can J Cardiol** 2016;**32:311-8**, (publié en même temps que les articles princeps et surtout **après le décès de Sacket** qui, à mon avis, aurait eu un autre regard...) c'est la multitude d'amendements au protocole qu'ils ont dû faire (totalement à l'aveugle bien sûr) ; et notamment une augmentation de l'échantillon et un allongement du suivi... Il eût fallu adapter la valeur du p exigible en fonction de ces amendements évidemment.

Ici un extrait :

The trial was originally planned to start in the spring of 2007 to recruit 11,000 participants and to complete follow-up by March 2013. Original power calculations considered the factorial design of the trial; estimated yearly placebo event rates of 1% for the original primary outcome; anticipated recruitment completion by the end of 2009 as well as a mean follow-up of 5 years; a 25% RRR for each intervention alone (comparisons at the margins of the factorial design—these are independent comparisons, with no effect on the type I error rate [the effect of a modest 10% subadditivity was included in the sample size estimates]); cumulative nonadherence rates of 6% in 1 year, 11% by 2 years, 15% by 3 years, and 23% by 5 years; drop-in rates of 3% in the first year and 2% per year in subsequent years (11% over 5 years), and rates of loss to follow-up of < 1%. These original calculations also estimated that the trial had > 90% power to detect 40%-50% relative reductions in risk for the double active (ie, rosuvastatin 10 mg/d plus candesartan/HCTZ 16/12.5 mg/d) vs the double-placebo comparison.

Recruitment started in May 2007, lasted 3.66 years and was skewed, with higher enrollment rates during the last year

of recruitment. Because of the delay in recruitment and the lower than expected in-trial observed event rates, an additional 1705 study participants were enrolled, for a total sample size of 12,705, and the steering committee amended the protocol twice. The first amendment, approved on February 29, 2012, allowed for 2 coprimary outcomes (see earlier discussion). The second amendment, approved on June 30, 2013, was for an extension of follow-up of 2.5 years to October 2015 to ensure accrual of at least 500 first coprimary events. This will result

L'ennui c'est que ces amendements ont été conduits jusqu'à la veille du "désaveuglement", en octobre 2015 (lisez c'est écrit...)...

Pas joli, pas vérifiable...

Comme s'ils ne savaient pas déjà le contenu des 4 groupes, il suffisait de connaître le cholestérol...

**Conclusion** : HOPE 3 est un essai totalement négatif qu'on essaie de faire passer pour une démonstration « *révélée* » de la rosuvastatine.

Les auteurs et coauteurs de l'article, les éditorialistes du NEJM et tous les imbéciles qui vont clamer à nouveau que les statines sont formidables sont (ou vont se) totalement discrédités (er).

Et tout ça sans parler de **l'absence quasi totale d'effet adverses de la statine** (sur près de 6 ans) dans cet essai ; en contradiction avec toutes les analyses récentes de pharmacovigilance...

**Pas un diabète de plus en 6 ans ? Pas beau ça ?**