



SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA  
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE  
Via C. Farini, 81 - 20159 Milano - e-mail [sifosede@sifoweb.it](mailto:sifosede@sifoweb.it)

## PROBERA

### PROGETTO DI COLLABORAZIONE SIFO TRA

### IL LABORATORIO DI FARMACOECONOMIA E L'AREA GALENICA SIFO

*Il progetto Probera nasce dalla collaborazione di due aree SIFO, tramite la proposta di uno studio clinico osservazionale. L'area galenica funge da fonte di dati relativi all'allestimento delle terapie oggetto dello studio e il laboratorio di farmacoeconomia offre la collaborazione per l'analisi statistica.*

#### Proposta dello studio PROBERA

- Soggetti studiati: pazienti con degenerazione maculare essudativa senile
- Intervento terapeutico innovativo: ranibizumab intravitreale
- Intervento terapeutico di riferimento: bevacizumab intravitreale
- Indicatore di esito: acuità visiva dopo 12 mesi
- Tipo di disegno comparativo: non-inferiorità di bevacizumab rispetto a ranibizumab

#### Commenti

1. Esistono studi non controllati in aperto che indicano una potenziale efficacia di bevacizumab intravitreale
2. Non esiste uno studio clinico randomizzato che abbia confrontato le due alternative terapeutiche.
3. La casistica trattata con bevacizumab intravitreale è facilmente reperibile da parte dei Farmacisti operanti nei centri di allestimento.
4. Il produttore di bevacizumab non appare interessato a condurre una ricerca di questo tipo.

**Sperimentatore principale:** Silvano Giorgi, AOU Senese

**Steering committee:** Alessandro d'Arpino, Valeria Fadda, Fabrizio Giansanti, Andrea Messori, Claudio Traversi

**e-mail:** [studioprobera@gmail.com](mailto:studioprobera@gmail.com)

## **Protocollo dello studio PROBERA**

### ***Ranibizumab vs Bevacizumab nella degenerazione maculare correlata all'età con neovascolarizzazione coroideale: studio osservazionale con valutazione di efficacia propensity-matched***

#### **Introduzione**

La degenerazione maculare legata all'età (AMD) provoca una perdita della vista grave ed irreversibile e rappresenta la causa principale di cecità legale nei soggetti di età superiore ai 50 anni nel mondo occidentale. La maggior parte dei pazienti con grave perdita visiva presentano una AMD di tipo essudativo caratterizzata dall'insorgenza di una neovascolarizzazione che coinvolge la fovea. La neovascolarizzazione maculare nella AMD solitamente insorge, al di sotto della retina, dalla circolazione coroideale e viene chiamata neovascolarizzazione coroideale (CNV).

L'eziopatogenesi della CNV non è completamente nota, tuttavia vi sono evidenze suggestive del fatto che i fattori angiogenetici giochino un ruolo nella patogenesi della malattia. Tra i fattori angiogenetici conosciuti, il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) rappresenta il maggior stimolo responsabile della neovascolarizzazione. Il VEGF è un fattore di crescita che ha diversi effetti pro angiogenetici: esercita un potente effetto mitogeno soprattutto sulle cellule endoteliali, aumenta la vitalità delle cellule endoteliali inibendo l'apoptosi, incrementa la permeabilità vascolare e stimola la chemiotassi dei progenitori endoteliali. Nell'uomo vi sono 4 isoforme biologicamente attive del VEGF con diverse sequenze aminoacidiche. Sono state sviluppate diverse strategie farmacologiche per indurre l'inibizione del VEGF.

Bevacizumab (Avastin, Roche) è un anticorpo monoclonale anti-VEGF di 148 kDa, approvato dall'AIFA per uso endovenoso nel trattamento del cancro del colon retto metastatico. Dal maggio 2005, a seguito di studi pionieristici effettuati da un gruppo di ricercatori americani, sono stati pubblicati numerosi lavori che riportano l'utilizzo "off-label" di Bevacizumab per malattie retiniche vascolari e nei quali è stato segnalato un evidente miglioramento delle lesioni a seguito della somministrazione.

L'utilizzo intravitreale è stato riportato in numerose case series retrospettive pubblicate in letteratura con risultati positivi sia funzionali che anatomici. Il Bevacizumab è stato somministrato come iniezione intravitreale per lo più con un dosaggio di 1 mg (pari a 0,04 ml del farmaco disponibile in commercio ad una concentrazione di 25 mg/mL). Non sono stati riportati eventi avversi oculari e sistemici. Relativamente agli eccipienti utilizzati nella preparazione sistemica, non ci sono segnalazioni di possibile tossicità retinica.

Il Ranibizumab (Lucentis, Novartis), altro farmaco anti-VEGF, formulato per la somministrazione per via intravitreale, ha dimostrato di inibire la crescita della CNV laser-indotta sull'animale e i trial portati ultimamente a termine hanno dimostrato che l'iniezione intravitreale mensile per 24 mesi del farmaco permetteva una perdita inferiore a 2 linee ETDRS nel 94,6% dei casi e un guadagno di 15 o più lettere nel 24,8% dei pazienti (MARINA study).

#### **Quadro normativo**

Il quadro normativo che si è sviluppato negli anni scorsi in relazione ai trattamenti con ranibizumab intravitreale e bevacizumab intravitreale è complesso.

Con Determina datata 23 maggio 2007, AIFA ha inserito Bevacizumab nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del SSN per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Dal Gennaio 2007, il Ranibizumab (Lucentis), costituito dal frammento umanizzato di un anticorpo monoclonale anti-VEGF murino di 48 kDa che inibisce tutte le isoforme del VEGF A, riceve l'A.I.C. come unico farmaco approvato dall'AIFA con indicazione per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età.

A seguito dell'immissione in commercio del Ranibizumab, come unico farmaco dotato di indicazione per il trattamento della AMD, l'AIFA, con Determinazione del 4 marzo 2009, modifica la determinazione precedente restringendo il campo di impiego del Bevacizumab alle seguenti indicazioni terapeutiche: trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età, trattamento delle maculopatie essudative correlate all'età riservato a pazienti già in trattamento con Bevacizumab prima dell'entrata in vigore della Determina, glaucoma neovascolare.

Non esistono studi di confronto che abbiano investigato la non-inferiorità dei due farmaci presi in considerazione.

## **Razionale dello studio**

Ranibizumab e Bevacizumab sono ampiamente usati per somministrazione intravitreale nel trattamento della degenerazione maculare correlata all'età. Tuttavia, non esistono studi controllati di confronto tra questi due agenti (Vedula & Krzystolik 2008) dovendosi escludere il trial pubblicato da Subramanian et al. (2009) conclusosi prematuramente dopo aver arruolato una casistica assai inferiore rispetto a quella inizialmente prevista.

Negli ultimi 10 anni è maturato un crescente consenso sul fatto che gli studi osservazionali possano essere intrapresi non solo per finalità descrittive ma anche con lo scopo di eseguire valutazioni di efficacia comparativa. In particolare, mentre un tempo si riconosceva che soltanto gli studi clinici randomizzati potevano fornire evidenze di efficacia comparativa, oggi anche i disegni osservazionali consentono di produrre dati di efficacia comparativa soprattutto se le nuove tecniche statistiche di propensity matching (Cepeda 2000; D'Agostino 1998; D'Agostino 2007; Cavuto et al. 2006; Gu & Rosenbaum 1993; Perkins et al. 2000) vengono combinate con la tradizionale raccolta di dati registry-based (Ahmed et al. 2007; Chen et al. 2008; Egorova et al. 2008; Kasai et al. 2008; Ko et al. 2008; Mauri et al. 2008).

Alla luce di queste considerazioni, questa ricerca (espressamente disegnata per coniugare la raccolta di dati osservazionali con l'appaiamento statistico basato sul propensity-matching) si configura come una delle prime esperienze italiane in questo campo. Il propensity matching conta ad oggi due soli precedenti tra gli studi realizzati in Italia (Palmerini et al. 2008; Trojano et al. 2007); al contrario, le due riviste maggiori in campo medico (New England Journal of Medicine e Lancet) hanno pubblicato 20 studi di questo tipo nel quinquennio 2004-2009.

A seguito della valutazione del protocollo dello studio, 14 centri ospedalieri hanno aderito al progetto e metteranno a disposizione i dati della loro popolazione di pazienti.

Si tratta di uno studio osservazionale di coorte, multicentrico Nazionale, retrospettivo, per quanto riguarda l'arruolamento (prima dose compresa tra il 1 Gennaio 2008 e il 31 Maggio 2009) e prospettico per quanto riguarda il follow-up (fino a Maggio 2010), che prevede il confronto di due gruppi di pazienti in trattamento con Ranibizumab o Bevacizumab.

Il progetto osservazionale è coordinato dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO), che ha realizzato una rete di 14 centri del Centro e del Nord Italia. Questa selezione dei centri da parte di SIFO si collega ad un'indagine nazionale condotta nel 2008 per identificare tutte le farmacie ospedaliere coinvolte nell'allestimento di agenti antineoplastici; da tale indagine è infatti scaturita una lista dei centri italiani coinvolti nella preparazione galenica di bevacizumab intra-vitreale

## **Obiettivi dello studio**

### ***Obiettivo primario***

Questo studio è finalizzato a condurre una valutazione osservazionale retrospettiva per quanto riguarda l'arruolamento (prima dose compresa tra il 1 Gennaio 2008 e il 31 Maggio 2009) e prospettica per quanto riguarda il follow-up (fino a Maggio 2010) di efficacia comparativa analizzando su base multicentrica una coorte di pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età, inseriti nei registri locali relativi a questa patologia e sottoposti a trattamento con Ranibizumab o Bevacizumab.

Lo scopo dello studio è confrontare, con un metodo puramente osservazionale e non sperimentale, l'efficacia di queste due terapie. Le terapie, somministrate in maniera mutuamente esclusiva, rientrano nella normale pratica clinica. L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.

### ***Obiettivo secondario***

La valutazione degli outcome secondari comprende le seguenti informazioni: spessore centrale retinico a 3, 6 e 12 mesi, entità della lesione a 3, 6 e 12 mesi; acuità visiva a 3 e 6 mesi; altre determinazioni riguardanti i valori di acuità visiva a 3, 6 e 12 mesi e generate convertendo le misurazioni ETDRS chart in equivalenti Snellen o viceversa.

## **Procedure previste dallo studio**

Trattandosi di uno studio osservazionale, la procedura prevede la sola raccolta (con successiva analisi statistica) dei seguenti dati: sesso, età, tipo di trattamento intra-vitreal somministrato, data delle somministrazioni e relative dosi, acuità visiva (rilevata al baseline, 3, 6 e 12 mesi), area della lesione retinica (rilevata al baseline, 3, 6 e 12 mesi), spessore retinico centrale (rilevato al baseline, 3, 6 e 12 mesi), presenza o meno di distacco dell'epitelio retinico pigmentato (rilevata al baseline, 3, 6 e 12 mesi), presenza o meno di lesione angiomatosa retinica di pazienti che sono stati sottoposti a terapia con i due farmaci oggetto dell'osservazione (rilevata al baseline, 3, 6 e 12 mesi). Tali dati sono già in possesso delle U.O. di Oculistica in quanto rientrano nelle normali rilevazioni effettuate a seguito della somministrazione di tali farmaci.

La raccolta dati, effettuata solo a seguito di presentazione e sottoscrizione da parte dei pazienti del modulo di consenso del trattamento dei dati, verrà eseguita nel rispetto della norme del Codice in materia di protezione dei dati personali relative alla raccolta mediante strumenti elettronici.

Al termine della raccolta i dati saranno sottoposti ad analisi tramite metodiche statistiche standard e tramite valutazione di propensity matching.

## **Popolazione dello studio**

In ognuno dei 14 centri, verranno identificati tutti gli adulti (età superiore ai 55 anni) che hanno ricevuto la prima dose di un trattamento intra-vitreal con Bevacizumab o Ranibizumab tra il 1 Gennaio 2008 e il Maggio 2009.

La seconda fase dello studio prevede l'analisi statistica tramite la metodica del propensity matching. Viene usata la metodica del propensity matching per bilanciare quanto più possibile le differenze tra i due gruppi di trattamento riguardanti le caratteristiche al baseline dei pazienti. Tale metodica genera N coppie di soggetti (trattati l'uno con bevacizumab e l'altro con ranibizumab) tali da massimizzare la "somiglianza" intra-coppia delle caratteristiche al baseline dei due soggetti.

### ***Pazienti***

Sulla base dei calcoli di potenza statistica il numero minimo di pazienti previsto per tale osservazione è pari a 75 pazienti per braccio.

Trattandosi di uno studio multicentrico nazionale, che prevede l'arruolamento di un minimo di 150 pazienti e la partecipazione di circa 14 centri sperimentali, l'arruolamento previsto per ogni centro corrisponde ad un minimo di 10-11 pazienti .

### **Criteri di inclusione**

- a) Trattamento con bevacizumab intravitreale o ranibizumab intravitreale conseguente a diagnosi di degenerazione maculare con neovascolarizzazione coroideale correlate all'età.
- b) prima dose somministrata tra il 1 Gennaio 2008 e il 31 Maggio 2009
- c) misurazione dell'acuità visiva tramite la misurazione effettuata tramite l'ETDRS chart o tramite gli Snellen equivalent effettuata all'inizio del trattamento

### **Criteri di esclusione**

- a) Precedenti trattamenti basati sull'utilizzo di terapia fotodinamica o terapia con steroidi
- b) Chirurgia all'occhio oggetto dell'indagine;
- c) Emorragia retinica massiva.

I criteri di esclusione (b) e (c) vengono considerati non solo al baseline ma anche durante i 12 mesi di follow-up.

### **Informazioni raccolte al baseline per ogni soggetto**

Sesso, età, data della prima visita, metodo di determinazione dell'acuità visiva, presenza o assenza di distacco dell'epitelio sieroso pigmentato (PED), presenza o assenza di proliferazione angiomatosa retinica (RAP) in caso di PED, spessore centrale retinico e, quando disponibili, risultanze angiografiche per la determinazione dell'entità della lesione (unità di misura = mm<sup>2</sup> convertendo il diametro del disco ottico espresso in millimetri nella corrispondente area del disco ottico espressa in mm<sup>2</sup> secondo l'equazione:  $area = 3,14 \times raggio^2$  in cui  $raggio = diametro/2$ ).

### **Analisi degli esiti**

Nella valutazione dell'esito, il risultato primario è costituito dalla variazione percentuale (PC%) del valore dell'acuità visiva misurata tra la visita pre-trattamento ( $VA_{baseline}$ ) e quella eseguita a 12 mesi dalla prima somministrazione ( $VA_{a\ 12\ mesi}$ ). PC% è stato quindi definito come:

$$PC\% = 100 \times (VA_{a\ 12\ mesi} - VA_{baseline}) / VA_{baseline}$$

Il valore di PC% non dipende dalla tecnica impiegata per determinare la acuità visiva. Come accennato da Beck et al. (2007), un altro vantaggio è che questo parametro non forza i risultati finali in una categorizzazione dicotomica quale quella che risulta dalla applicazione di una soglia di miglioramento/peggioramento pari a 15 lettere dell'ETDRS chart.

Per gestire l'eventuale sottogruppo di pazienti che completano i 12 mesi di follow-up ma che interrompono il loro trattamento prima del raggiungimento dei 12 mesi, il valore di acuità visiva a 12 mesi viene generato usando la metodica della "last observation carried forward".

La valutazione degli outcome secondari comprende le seguenti informazioni: spessore centrale retinico a 3, 6 e 12 mesi, entità della lesione a 3, 6 e 12 mesi; acuità visiva a 3 e 6 mesi; altre determinazioni riguardanti i valori di acuità visiva a 3, 6 e 12 mesi e generate convertendo le misurazioni ETDRS chart in equivalenti Snellen o viceversa.

Poiché, nel nostro studio, le tecniche di misurazione dell'acuità visiva possono differire tra i vari centri, il principale scopo di questa analisi relativa agli outcomes secondari è quello di identificare la tecnica di misurazione prevalente tra i vari centri e poi convertire verso tale unità di misura tutte le misurazioni non eseguite con la tecnica prevalente; a questo scopo vengono usati metodi di conversione precedentemente pubblicati (Ferris et al. 1982).

## Analisi statistica

Viene usata la metodica del propensity matching per bilanciare quanto più possibile le differenze tra i due gruppi di trattamento riguardanti le caratteristiche al baseline dei pazienti (Cepeda 2000; D'Agostino 1998; D'Agostino 2007; Cavuto et al. 2006; Gu & Rosenbaum 1993; Perkins et al. 2000). Posto che  $S_{\text{bevacizumab}}$  e  $T_{\text{ranibizumab}}$  indicano il numero di pazienti inclusi nello studio e trattati con bevacizumab o ranibizumab rispettivamente, la metodica del propensity matching genera  $N$  coppie di soggetti (trattati l'uno con bevacizumab e l'altro con ranibizumab) tali da massimizzare la "somiglianza" intra-coppia delle caratteristiche al baseline dei due soggetti. Per definizione  $N$  è perciò sottoposto ai due seguenti vincoli:  $N < S_{\text{bevacizumab}}$  e  $N < T_{\text{ranibizumab}}$ ; nel processo di matching sull'intera popolazione si è inoltre usata una soglia di "somiglianza minima" intra-coppia.

In maggior dettaglio, il matching di propensità viene sviluppato come segue. Il log odds della probabilità che un paziente abbia ricevuto bevacizumab ("logit") viene trattato come funzione dei fattori di confondimento derivanti dalle varie informazioni raccolte per ciascun paziente. Sulla base di tali logits, viene dapprima selezionato in maniera randomizzata un paziente nel gruppo trattato con bevacizumab e tale paziente viene poi matchato con il paziente del gruppo ranibizumab avente il valore di logit più prossimo. La soglia di accettabilità per il matching è che il valore di logit del primo paziente candidato alla coppia differisca di meno di 0.6 SD dal valore di logit del secondo paziente candidato all'accoppiamento. Tale soglia di 0.6 SD si è dimostrata in grado di eliminare il 90% degli errori nei potenziali fattori di confondimento (Gu & Rosenbaum 1993). Nei caso in cui più di un paziente nel gruppo ranibizumab soddisfi questo criterio, la scelta dello specifico paziente assegnato all'accoppiamento avviene in maniera randomizzata.

L'analisi di propensity matching eseguita nel nostro studio utilizza le seguenti variabili (eventualmente gestite con cut-off dicotomico secondo quanto indicato in parentesi): età (classificazione non dicotomica); sesso (uomo o donna); acuità visiva al baseline (minore o uguale a 6/10 o più di 6/10); PED (presente o assente), RAP (presente o assente); spessore retinico centrale (meno di o uguale a 400  $\mu\text{m}$  o maggiore di 400  $\mu\text{m}$ ).

Usando le coppie appaiate, vengono effettuati test statistici standard (Cohen 1977) per determinare se i valori di PC% differiscono tra i due gruppi di pazienti.

Questo confronto statistico tra bevacizumab e ranibizumab è stato disegnato come test di non-inferiorità; di conseguenza, la soglia di significatività (o alfa) è stata stabilita pari a 0.025 con potenza (ossia 1-beta) di 0.80 e margine di non inferiorità di 5 punti percentuali nel miglioramento dell'acuità visiva. Questo set di condizioni ha individuato un numero minimo di pazienti pari a 52 per ogni braccio. Aggiungendo empiricamente una percentuale di successo del matching pari al 75%, la casistica complessiva assunta a target per il nostro studio risulta essere pari a 75 pazienti per braccio. Tutti i calcoli di potenza statistica sono stati effettuati usando il programma ADDPLAN (Wassmer & Eisebitt 2007).

Lo studio ammette inoltre la eventualità di eseguire altre analisi non pianificate in sede di protocollo ma suggerite dai risultati delle analisi pianificate sopra descritte.

Ove appropriato, i dati sono presentati come  $\text{media} \pm \text{SD}$  oppure come intervallo di confidenza al 95% (IC95%). Se non altrimenti specificato, tutti i valori di P sono da intendersi come "two-tailed".

## **Risultati attesi**

La analisi pianificate nel nostro protocollo permetteranno di generare i seguenti risultati:

1. Tabella 1. Caratteristiche al baseline di tutti i pazienti identificati nei registri locali suddivisi tra gruppo ranibizumab e gruppo bevacizumab (popolazione “prima del propensity-matching”).
2. Tabella 2. Analisi dei valori di PC% dei due gruppi di pazienti “prima del propensity matching”
3. Tabella 3. Sinossi della procedura di appaiamento 1:1 con il metodo propensity.
4. Tabella 4. Caratteristiche della popolazione “dopo propensity-matching 1:1” suddivisa tra gruppo bevacizumab e gruppo ranibizumab.
5. Tabella 5. Confronto di efficacia: valori di PC% tra i due gruppi di pazienti “dopo propensity matching” (N coppie).
6. Tabella 6. Risultati generati dalle analisi secondarie

## **Procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni**

### ***Modalità di raccolta dati***

La raccolta dei dati relativi all’anagrafica dei pazienti, nonché i valori di acuità visiva e parametri presi in considerazione per la determinazione dell’attività farmacologica dei trattamenti oggetto dello studio avviene tramite strumenti elettronici.

### ***Sistema di autenticazione informatica***

1. Il trattamento di dati personali con strumenti elettronici è consentito alle sole persone autorizzate (un responsabile per ogni centro), alle quali saranno fornite credenziali di autenticazione che consentano il superamento di una procedura di autenticazione.
2. Tali credenziali consistono in un codice per l’identificazione dell’incaricato, associato ad una password conosciuta solo dal medesimo.
3. Con le istruzioni impartite agli incaricati di ogni centro, è prescritto di adottare le necessarie cautele per assicurare la segretezza della componente riservata della credenziale e la diligente custodia dei dispositivi in possesso ed uso esclusivo dell’incaricato.
4. La parola chiave è composta da un numero di caratteri pari al massimo consentito; essa non contiene riferimenti agevolmente riconducibili all’incaricato ed è modificata almeno ogni sei mesi. Lo username è modificato almeno ogni tre mesi.
5. Il codice per l’identificazione, laddove utilizzato, non può essere assegnato ad altri incaricati.
6. Le credenziali di autenticazione non utilizzate da almeno sei mesi saranno disattivate.
7. Le credenziali saranno disattivate anche in caso di perdita della qualità che consente all’incaricato l’accesso ai dati personali.
8. Sono impartite istruzioni agli incaricati per non lasciare incustodito e accessibile lo strumento elettronico durante una sessione di trattamento.
9. Saranno impartite idonee e preventive disposizioni scritte volte a individuare chiaramente le modalità con le quali il titolare può assicurare la disponibilità di dati o strumenti elettronici in caso di prolungata assenza o impedimento dell’incaricato che renda indispensabile e indifferibile intervenire per esclusive necessità di operatività e di sicurezza del sistema. In tal caso la custodia delle copie delle credenziali è organizzata garantendo la relativa segretezza e individuando preventivamente per iscritto i soggetti incaricati della loro custodia, i quali devono informare tempestivamente l’incaricato dell’intervento effettuato.

## Bibliografia

- Ahmed A, Aban IB, Vaccarino V, Lloyd-Jones DM, Goff DC Jr, Zhao J, Love TE, Ritchie C, Ovalle F, Gambassi G, Dell'Italia LJ. A propensity-matched study of the effect of diabetes on the natural history of heart failure: variations by sex and age. *Heart*. 2007 Dec;93(12):1584-90.
- Beck RW, Maguire MG, Bressler NM, Glassman AR, Lindblad AS, Ferris FL. Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1804-9.
- Cavuto S, Bravi F, Grassi MC, Apolone G. Propensity Score for the Analysis of Observational Data: An Introduction and an Illustrative Example. *Drug Development Research* 2006;67:208–216.
- Cepeda MS. The use of propensity scores in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2000 Mar;9(2):103-4.
- Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT, Chen WJ, Huang SC, Chi NH, Wang CH, Chen LC, Tsai PR, Wang SS, Hwang JJ, Lin FY. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):554-61.
- Cohen J. The t test for means. In: Cohen J, ed. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Toronto: Academic Press, 1977:19-74.
- D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265-2281.
- D'Agostino RB Jr. Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation*. 2007 May 1;115(17):2340-3.
- Egorova N, Giacobelli J, Greco G, Gelijns A, Kent CK, McKinsey JF. National outcomes for the treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm: comparison of open versus endovascular repairs. *J Vasc Surg*. 2008 Nov;48(5):1092-100.
- Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol*. 1982 Jul;94(1):91-6.
- Gu XS, Rosenbaum PR. Comparison of multivariate matching methods: structures, distances, and algorithms. *J Comput Graph Stat* 1993;2:405-20.
- Kasai T, Kajimoto K, Miyauchi K, Kubota N, Kurata T, Amano A, Daida H Propensity analysis of 12 years outcome after bypass graft or balloon angioplasty in patients with multivessel coronary artery disease. *J Cardiol*. 2008 Dec;52(3):186-94.
- Ko DT, Chiu M, Austin PC, Bowen J, Cohen EA, Tu JV. Safety and effectiveness of drug-eluting stents among diabetic patients: a propensity analysis. *Am Heart J*. 2008
- Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, Varma MR, Zhou Z, Normand SL. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1330-42.
- Perkins SM, Tu W, Underhill MG, Zhou XH, Murray MD. The use of propensity scores in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2000 Mar;9(2):93-101.
- Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005139
- Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E, Bhatia S, Patel P, Nguyen M, Houranieh A. Bevacizumab vs Ranibizumab for Age-related Macular Degeneration: Early Results of a Prospective Double-Masked, Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. Early Release 2009 Oct
- Wassmer G, Eisebitt R. ADDPLAN Adaptive Designs-Plans and Analyses, Release 4, 2007: ADDPLAN GmbH, Cologne, Germany