**Spett.le Comitato Etico Milano Area C  
 Piazza Ospedale Maggiore 3  
 20162 - Milano**

**p.c. Dott. Marco Trivelli  
 Direttore Generale  
 ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda   
 20162 - Milano**

**p.c. Dott.ssa Antonella Moreo  
 Responsabile Centro di Ecocardiografia Clinica  
 S.C. Cardiologia IV  
 20162 - Milano**

**OGGETTO: Lettera integrativa di risposta ai quesiti in merito alla numerosità del campione ed al razionale statistico, relativi allo studio multicentrico, osservazionale, no profit REgistro della Valvola Aortica Bicuspide della Società Italiana di ECografia CArdiovascolare (REBECCA).  
  
  
Calcolo della dimensione campionaria:**L’end-point composito dello studio comprende la definizione dei seguenti eventi clinici:  
  
- intervento di sostituzione valvolare e/o di riparazione aortica,   
- comparsa o peggioramento di sintomatologia cardiovascolare   
- morte (cardiovascolare e da tutte le cause),   
- nuovo ricovero per scompenso o aritmie,   
- ictus,   
- endocardite.   
  
Ai fini del calcolo della numerosità del campione, ci siamo basati su uno studio pilota che ha analizzato oltre 200 pazienti con identici criteri di inclusione, e dimostrato che i pazienti con score di degenerazione elevato (con fibrosi o calcificazione valvolare) hanno un rischio di eventi a 5 anni almeno doppio (7.5% contro 3.0 %) rispetto ai pazienti con score di degenerazione basso o intermedio (Michelena HI et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. Circulation 2008; 117: 2776-84).   
Pertanto assumendo una incidenza di eventi del 4 % a 5 anni, e un rischio relativo del 7.5% in presenza di score elevato, con una potenza dell’ 80% e un errore alfa del 5% la dimensione del campione previsto è di circa 3000 pazienti (100 pazienti per 30 centri)  
  
  
 **Analisi statistica impiegata**.  
   
I dati saranno descritti come media e deviazione standard (per le variabili normalmente distribuite), mediana e range interquartile (per le variabili con distribuzione non-normale) o prevalenza e percentuale di frequenza (per i dati categorici). L’incidenza di eventi sarà valutata con le curve di Kaplan-Meier e comparata con il test log-rank. La valutazione prognostica sarà effettuata con l’analisi univariata e multivariata di Cox per valutare anche l’effetto delle variabili confondenti ai fini prognostici (come frazione di eiezione, comorbidità, eccetera). Laddove appropriato, saranno riportati gli intervalli di confidenza per ciascuna variabile. Per ciascun parametro continuo (come lo score di degenerazione valvolare) sarà eseguita un’analisi ROC per identificare, a posteriori, il miglior cut-off di sensibilità e specificità verso lo standard prognostico. Una P<0.05 sarà considerata significativa. Le analisi statistiche saranno effettuate con il software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, version 16)  
  
Salerno lì 03/03/2017 Rodolfo Citro