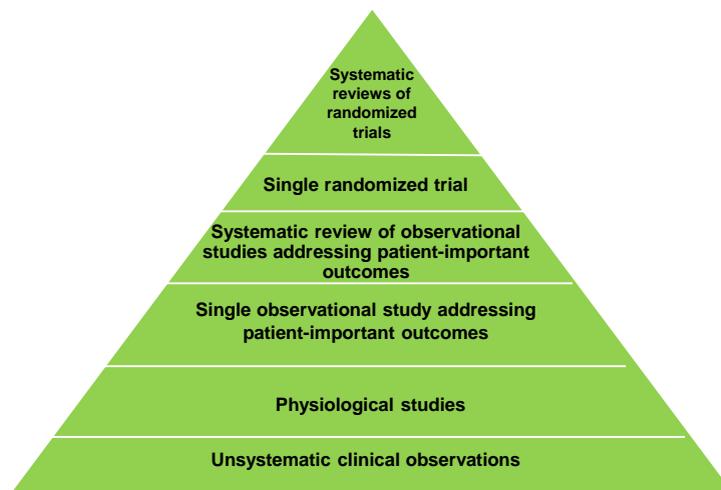


Epidemiologia clinica

Disegno di uno studio sperimentale

Dott. Oscar Bortolami
Prof. Giuseppe Verlato
Sezione di Epidemiologia e Statistica
Medica – Università di Verona

A Hierarchy of Strength of Evidence in Interventional Clinical Trials



Adapted from: Guyatt et al (2000) for the Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 284:1290-6

GRADE system

GRADE è l'acronimo di Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation.

The GRADE system is based on the sequential assessment of :

- 1) Quality of evidence
- 2) Balance between benefits versus risks, burden, and cost
- 3) Development and grading of a management recommendations

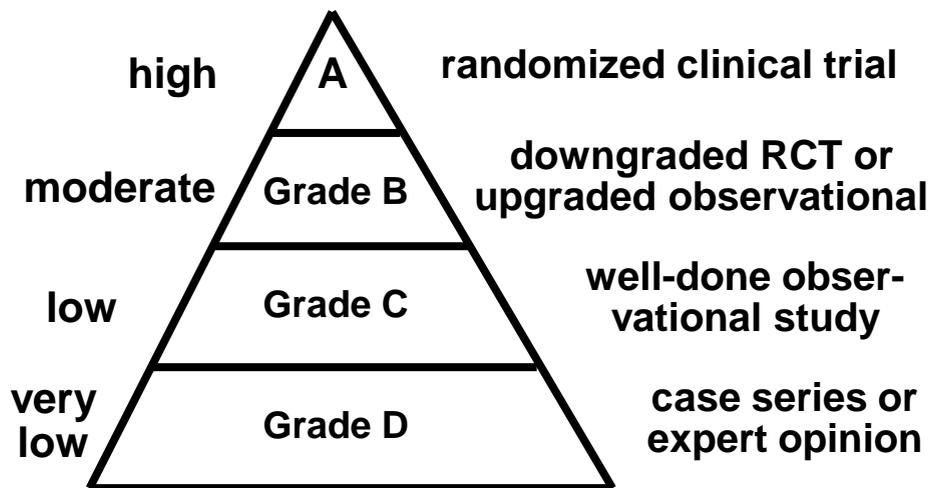
Quindi, il sistema GRADE utilizza sia l'EBM (Medicina basata sulle prove di efficacia) sia il parere di "esperti", espresso in modo democratico con Tecnica Delphi.

GRADE system

La piramide dell'evidenza nel Sistema Grade è leggermente diversa dalla piramide dell'evidenza dell'EBM classica.

Infatti, pur riconoscendo la superiorità generale degli studi sperimentali rispetto agli studi osservazionali, si ammette che la possibilità che uno studio osservazionale sia promosso ad un livello superiore e uno studio sperimentale retrocesso ad un livello inferiore.

Piramide dell'evidenza, secondo il sistema GRADE



**Sperimentazioni cliniche
controllate e randomizzate
(Randomized Clinical Trial)**

Studi sperimentali in Medicina

- In parole semplici vogliamo modificare la pratica clinica, per valutare se un cambiamento “funziona”.

Perché ?

- Vorremmo migliorare il benessere dei pazienti (quantità e qualità della vita)
- Abbiamo buone ragioni per ritenere (esempio, dalla letteratura) che il cambiamento possa funzionare.

Come?

- In breve, dovremmo pensare a modalità “intelligenti” per farlo

Possiamo applicare direttamente questa modifica?

- No. Ci sono regole etiche e leggi da soddisfare prima di ottenere il permesso di implementare il cambiamento in studio.

Perché ?

- Quando l'esperimento è concluso, vorremmo sapere se vale la pena di procedere o meno con il cambiamento. Tuttavia anche un esperimento “di successo” non significa necessariamente che possiamo introdurre il cambiamento: potrebbe semplicemente rappresentare un “semaforo verde” per ulteriori studi.

Come ?

Qui interviene la statistica. Si può cominciare con domande di questo tipo:
Ci sono abbastanza evidenze per rifiutare l'ipotesi nulla ?
L' Intervallo di Confidenza al 95% per l'effetto del trattamento si trova completamente sopra 0 (o 1) ?

Perché la Statistica e non qualcosa d'altro ?

Non conosciamo molto dei processi biologici e farmacologici. Pertanto non conosciamo esattamente che cosa succede dopo il nostro cambiamento terapeutico (la Medicina non è un processo deterministico). Possiamo trovare una buona interpretazione di quello che è successo (processo probabilistico: probabilità, rischi, associazioni).

PROTOCOLLO DI UNO STUDIO: le linee guida ICH

Se uno studio sperimentale riguarda un intervento farmacologico, si applicano le linee guida ICH.

ICH significa “**I**nternational **C**onference on **H**armonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use”.

Alcune linee guida ICH sono state incorporate nella legislazione Europea (e Italiana).

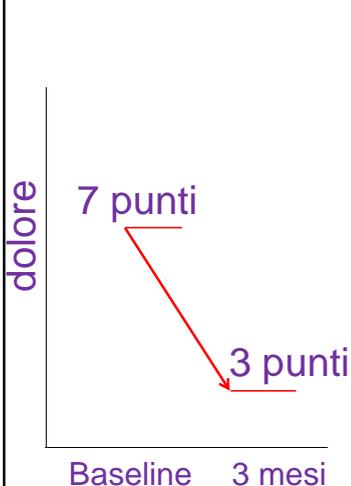
Good Clinical Practice

- Il documento E6 di ICH è denominato Good Clinical Practice (GCP, Buona Pratica Clinica). GCP è definita come: “a standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of clinical trials that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected”.
- Quindi quando vogliamo condurre un esperimento sui farmaci, dobbiamo attenerci alle regole stabilite dalla legislazione in vigore.
- Tra i documenti da produrre secondo la GCP c'è il “protocollo dello studio”, definito dalla GCP come: “A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the trial, but these could be provided in other protocol referenced documents...”

SPIRIT Guidelines

- Pertanto prima di iniziare la sperimentazione dobbiamo **scrivere il nostro progetto nel protocollo dello studio**, e quindi dobbiamo avere già in mente come abbiamo intenzione di eseguire il disegno sperimentale !
- Il GCP fornisce un modello (template) su quello che il protocollo dovrebbe descrivere. Questo è stato prodotto nel 1995, ed la revisione 2 è appena stata fornita, nel 2017. Per aiutare gli sperimentatori a **scrivere il protocollo dello studio** farmacologico, nel 2013 sono state divulgate le **linee-guida SPIRIT** che, pur non avendo il vigore di legge, implementano ed espandono alcune raccomandazione della GCP.
- **SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials)** è frutto di un'iniziativa internazionale che punta a migliorare la qualità dei protocolli dei clinical trial, definendo una serie basata sulle evidenze (evidence-based) di punti da affrontare in un protocollo.

Scelta di un comparatore (elemento di confronto) e utilizzo di un gruppo di controllo (SPIRIT item 6b)



Un semplice esperimento:

- Un **sogetto** con una particolare condizione **ha dolore**. Pertanto decido di **somministrargli un trattamento nella speranza di ridurlo**.
- Misuro il **dolore prima e dopo la somministrazione del trattamento**.
- Per misurare il dolore chiedo al soggetto di compilare una scala da 0 (assenza di dolore) a 10 (il peggiore dolore possibile)
- Il soggetto riferisce un punteggio di 7 al **baseline** e di 3 **dopo il trattamento**.
- Pertanto il dolore è diminuito di 4 punti.

Il trattamento ha funzionato ?

Il trattamento ha funzionato ?

i) Sì !

ii) No !

iii) Forse ...

Siamo sicuri che il trattamento sia efficace ?

- La risposta è ... forse!
- Osserviamo una riduzione del dolore, ma la riduzione potrebbe essere dovuta:
 - i) Soltanto al trattamento
 - ii) Al trattamento e a qualcosa d'altro
 - iii) Soltanto a qualcosa d'altro
- Addirittura potrebbe succedere che il “trattamento” in sé sia nocivo ma che “qualcosa d'altro” (something else) sia stato così efficace da annullare completamente la riduzione nel dolore.

Valutare l'efficacia del trattamento

- Idealmente, per conoscere l'effetto del trattamento su un singolo soggetto, dovremmo essere in grado di separare l'effetto del "trattamento" dall'effetto di "qualcosa d'altro" (something else)
- L'idea è "chiara e distinta" ma come possiamo fare? Come possiamo conoscere esattamente cosa comprende "qualcosa d'altro" ?
- Alcuni esempi di "qualcosa d'altro":
 - i) La terapia pre-esistente
 - ii) Il genotipo
 - iii) Le malattie presenti e pregresse
 - iv) Le esposizioni pregresse: cibo, fumo, sport, inquinamento, allergeni, ...
 - vi) Fattori biologici ignoti nell'anno 2018 (e ancora da essere scoperti)
 - vii) Altri fattori ignoti
- E' estremamente difficile se non impossibile conoscere esattamente l'effetto di "qualcosa d'altro"!

Risultati "controfattuali" (counterfactual)

- Poiché non siamo in grado di determinare l'effetto di "qualcosa d'altro", non siamo in grado di determinare nemmeno l'effetto del trattamento. Il nostro destino è segnato ?
- Tuttavia, possiamo cambiare il punto di vista del problema. In breve potremmo valutare cosa succede **ESATTAMENTE** nelle stesse condizioni se il trattamento non viene somministrato. In questo modo:
 - i) Risultati osservati somministrando il nostro trattamento: Effetto del trattamento + Effetto di "qualcos'altro"
 - ii) Risultati osservati senza somministrare il nostro trattamento: Effetto di "qualcos'altro"
- Pertanto se conduciamo esattamente lo stesso studio nelle stesse condizioni e nello stesso periodo di tempo con o senza il trattamento, possiamo conoscere l'effetto del trattamento.
- In questo modo possiamo calcolare la differenza tra i punteggi del dolore ottenuti nei due studi: l'effetto di "qualcos'altro" viene eliminato e rimane l'effetto del mio trattamento !!!
- In breve i risultati controfattuali sono quello che sarebbe successo con o senza l'intervento in studio.

Controfattuale (counterfactual)

Controfattuale = in logica proposizione ipotetica in cui l'antecedente è falso e quindi la conseguenza è ipoteticamente vera anche se non si è realizzata.

ANTECEDENTE FALSO

Se conduciamo esattamente lo stesso studio nelle stesse condizioni e nello stesso periodo di tempo con o senza il trattamento ...



CONSEGUENZA IPOTETICAMENTE VERA

... possiamo conoscere l'effetto del trattamento.

Il problema è risolto ?

- Come sopra riportato, dobbiamo **ripetere** lo stesso esperimento nelle **stesse condizioni e allo stesso tempo**. E' **difficile** ripetere l'esperimento nelle stesse condizioni e **impossibile nello stesso momento**.
- Infatti se somministriamo un trattamento a un soggetto, non possiamo studiare lo stesso soggetto nello stesso momento nella condizione di "assenza di trattamento": **avremmo bisogno di una macchina del tempo**, tornare indietro nel tempo, ripetere lo studio senza trattamento e osservare cosa succede !
- Pertanto è **difficile conoscere** l'effetto del trattamento sul **singolo soggetto** (vedremo in seguito che si sono situazioni in cui possiamo studiare più trattamenti sullo stesso soggetto).

Il gruppo di controllo

- Abbiamo avuto l'idea di come ricavare l'effetto del trattamento in un singolo soggetto. Tuttavia non abbiamo una macchina del tempo. Dobbiamo trovare altre soluzioni.
- Una soluzione potrebbe essere utilizzare un gruppo di individui anziché un singolo soggetto: alcuni soggetti con il trattamento in studio (gruppo sperimentale) ed altri senza il trattamento (gruppo di controllo).
- L'idea è esattamente la stessa: osservare i risultati nella condizione sperimentale e nella condizione di controllo; il "contrasto" (ad esempio la differenza) tra le due condizioni ci fornirà l'effetto del trattamento.
- Dal momento che non studiamo un singolo soggetto, dovremo usare la statistica per valutare l'effetto del trattamento a livello di gruppo. Pertanto dobbiamo stare attenti a quanto può accadere.

Effetto del trattamento – un semplice esperimento

Trattati

Y_{11}

Y_{12}

...

Y_{1n}

\bar{Y}_1

Controlli

Y_{01}

Y_{02}

...

Y_{0n}

\bar{Y}_0

Effetto del trattamento: $\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0$

Effetto del trattamento – Come formare i gruppi ?

Effetto del trattamento: $\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0$

- Affinché l'equazione sia vera l'effetto di "qualcos'altro" dovrebbe **sparire**. Questo è il nostro scopo finale.
- Tuttavia trattare "qualcos'altro" quando abbiamo **multi soggetti** potrebbe essere **più complicato**.
- Per esempio immaginiamo di **studiare** l'effetto di un farmaco che **riduce la mortalità** per una particolare condizione. Nel gruppo sperimentale sono stati arruolati 30 uomini di **età 30-35 anni**, mentre nel gruppo di controllo 30 uomini di **età 80-85 anni**. Osserviamo una minore proporzione di decessi nel gruppo sperimentale.
- Possiamo concludere che il trattamento è stato efficace nel ridurre la mortalità ?

Confondimento (spirit item 20b)

Cosa volevamo	Riduzione della mortalità dovuta soltanto al trattamento	$\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0$
Cosa abbiamo ottenuto	Riduzione della mortalità legata all'effetto del trattamento e uno sbilanciamento di "qualcos'altro" (un gruppo è più anziano, e gli anziani hanno un maggior rischio di morte indipendentemente da quanto facciamo)	$\bar{Y}_1 - \bar{Y}_0 +$ qualcos'altro residuo

- Quando usiamo dei gruppi invece di singoli soggetti, dobbiamo stare attenti a come formiamo i gruppi.
- Dobbiamo ricordarci che il nostro intendimento è eliminare "qualcos'altro"
- Se ci sono **fattori** (in questo caso l'età) che predicono la risposta (mortalità), essi possono **complicare la nostra interpretazione** dell'effetto del trattamento. Se i fattori predittivi sono "sbilanciati" tra i due gruppi sono chiamati **confondenti**.

Come affrontiamo il problema del confondimento?

- Un modo per eliminare il confondimento consiste nell'utilizzare gruppi simili per quanto riguarda i fattori confondenti (ad esempio gruppi della stessa età, con la stessa proporzione di maschi, con la stessa prevalenza di comorbidità, ...).
- Pertanto se un fattore confondente è bilanciato tra i gruppi, il suo effetto viene cancellato e non può più "confondere" i risultati della ricerca: i fattori di rischio hanno ancora un'importanza prognostica, ma non sono più dei confondenti.
- Ricordate che lo scopo è stimare l'effetto del trattamento e non l'effetto del fattore confondente. Questo effetto è qualcosa di cui "tener conto" per stimare l'effetto "corretto" del trattamento.

Un approccio potrebbe essere:

- i) Procurarsi una lista dei possibili confondenti;
- ii) Bilanciare i gruppi sulla base di questa lista (cosicché i confondenti non siano più un problema)
- iii) Effettuare la sperimentazione
- iv) Stimare l'effetto del trattamento

Fine della storia?

"Fattori ignoti" possono agire da confondenti

- Rivediamo brevemente la definizione di "qualcos'altro"
- Qualcos'altro può consistere in fattori noti e osservabili (ad esempio, il sesso o l'età) ma anche in fattori ignoti, che un giorno conosceremo o che non conosceremo mai.
- Abbiamo constatato che i confondenti possono essere "problematici", se sono sbilanciati.
- La soluzione è creare dei "gruppi bilanciati" per "cancellarne" l'effetto.
- Assumiamo che un fattore ignoto sia un confondente. Come possiamo "cancellarne" l'effetto se non possiamo misurarlo e nemmeno sappiamo che esiste ?

Randomizzazione (SPIRIT item 16a)

- Per rispondere a questa domanda, assegniamo i pazienti ai diversi trattamenti tramite un **processo random (casuale)**.
- Assumiamo che i pazienti vengano assegnati a un gruppo trattato o a un gruppo di controllo.
- Creiamo una lista di randomizzazione, del tipo: TTCTCCCCTCTCTTTC (dove T è il trattamento e C è il controllo). Così il primo paziente viene assegnato al trattamento, il secondo al trattamento, il terzo al gruppo di controllo, e così via. La lista deve essere creata utilizzando dei criteri corretti (ad esempio **algoritmi del computer** che generano sequenze casuali).

Alcune proprietà

- La randomizzazione è considerata il **gold standard** di qualità quando si stima l'effetto di un trattamento poiché può **affrontare sia fattori noti che ignoti**. Per qualità si intende avere uno **stimatore non-distorto**, ovvero senza bias o comunque con bias contenuto: in altre parole, la stima dell'effetto del trattamento è "pulita" da altri effetti concomitanti.
- Ricordate che **gold standard non significa la verità**.
- Se uno studio viene ripetuto molte volte, randomizzando ogni volta (Senn1994):
 - 1. se si considerano **tutte le randomizzazioni**, i gruppi sono **bilanciati**;
 - 2. per una **singola randomizzazione**, i gruppi sono **sbilanciati**.

NB: nella teoria frequentista, uno stimatore (come la **media campionaria**) è non-distorto (corretto, unbiased) se, dopo molte ripetizioni la differenza tra il valore del parametro (**media vera della popolazione**) e il valore atteso dello stimatore (**media di medie campionarie**) è zero. Una differenza diversa da zero quantifica il bias (distorsione).

E se non si usa la randomizzazione ?

- i) Come sopra riportato, la randomizzazione garantisce la migliore qualità per stimare l'effetto di un trattamento.
- ii) Nello sviluppo di un farmaco la randomizzazione viene **principalmente usata nelle "fasi tardive" (fase 3)** per ottenere l'approvazione da parte delle autorità sanitarie, ovvero per confermare gli effetti riscontrati nelle fasi precoci su volontari sani o su pochi pazienti.
- iii) Nelle **"fasi precoci (fase 1 e 2)"** dello sviluppo di un farmaco si può **usare o meno la randomizzazione**, a seconda del contesto. Tuttavia c'è questa possibilità di scelta perché si tratta di una fase **"esplorativa"** (di apprendimento). Siamo interessati ad avere rapidamente dei risultati anziché un'evidenza forte, anche perché sarà comunque necessaria una conferma successiva.
- iv) Come regola generale, **se la randomizzazione può essere usata deve essere usata**. Se non viene utilizzata, devono esserci motivazioni molto forti dal punto di vista etico o scientifico. La **scarsità di risorse o di esperienza** non sono una buona motivazione per non randomizzare (in questo caso **non si deve fare lo studio**).

C'è qualcos'altro da prendere in considerazione?

- Pertanto uno studio per valutare un trattamento dovrebbe avere un gruppo trattato e un gruppo di controllo, e dovrebbe essere randomizzato. Pertanto questo tipo di studio viene definito Sperimentazione Clinica Controllata e Randomizzata (Randomised Clinical Studies or Randomised Clinical Trial, RCT).
- Abbiamo visto come la randomizzazione può garantire una stima di “alta qualità” dell’effetto di un trattamento. Tuttavia in un clinical trial c’è molto di più di una metodologia, e potrebbero esserci altri tipi di bias, che potrebbero influire sulla “qualità” della stima dell’effetto del trattamento.
- Per esempio sapere a quale trattamento un soggetto può essere assegnato può creare dei problemi.

Cecità / Mascheramento) Blinding/Masking (SPIRIT item 17a and 17b)

La conoscenza dell’intervento può comportare (SPIRIT2013):

ascertainment bias (di accertamento)	nella misurazione degli esiti (outcome), specialmente di quelli soggettivi, come la qualità della vita
performance bias	nella decisione di interrompere o modificare i trattamenti in studio (ad esempio, cambiamenti della dose) (Item 11b), trattamenti concomitanti, o altri aspetti della cura (Item 11d)
attrition/ exclusion bias	nella decisione di ritirare un partecipante dal trial o di escluderlo dalle analisi

La cecità o mascheramento è il processo di mantenere nascosta l’assegnazione ai gruppi in studio dopo l’allocazione stessa. Ad esempio:

- Pastiglie contenenti il prodotto sperimentale e il farmaco di controllo uguali nell’aspetto esterno, nel peso e nella confezione.
- Stessa formulazione: entrambi i prodotti somministrati come compresse o sciroppi
- Stesso sapore (e.g. aggiungere dolcificanti in presenza di un farmaco amaro)

Cause di errore sistematico nelle sperimentazioni cliniche

Mancanza di comparabilità

nelle popolazioni
negli effetti
nelle osservazioni

Contromisura

Randomizzazione
Placebo, sham-operation
Cecità (del rilevatore)

Comparabilità delle osservazioni:

Non andrebbero mai effettuati studi senza cecità (in aperto) in cui gli end-point siano delle variabili soggettive (grado di ittero rilevato all'ispezione anziché concentrazione plasmatica di bilirubina).

ESPERIMENTO = Studio in cui le variabili in grado di determinare (causare) una data risposta sono manipolate dal ricercatore. I dati sono generati applicando diversi livelli di tali variabili alle unità sperimentali.

TRATTAMENTO = insieme di operazioni ripetibili, che può essere applicato alle unità sperimentali.

L'ESPERIMENTO consiste nel

- 1) definire un insieme di unità sperimentali e di trattamenti,**
- 2) assegnare un dato trattamento a ciascuna unità sperimentale;**
- 3) rilevare le risposte delle unità sperimentali.**

Ogni esperimento deve soddisfare alcune condizioni:

- 1) Le repliche dell'esperimento sono eseguite in condizioni simili. Si ottiene così una misura interna di variabilità.
- 2) Le repliche sono mutuamente indipendenti.
- 3) La variabilità incontrollata nelle repliche è soggetta ad attribuzione casuale (randomizzazione).

Esiste una profonda analogia tra un esperimento e la conseguente ricerca di conoscenza e la ricezione di un messaggio telefonico:

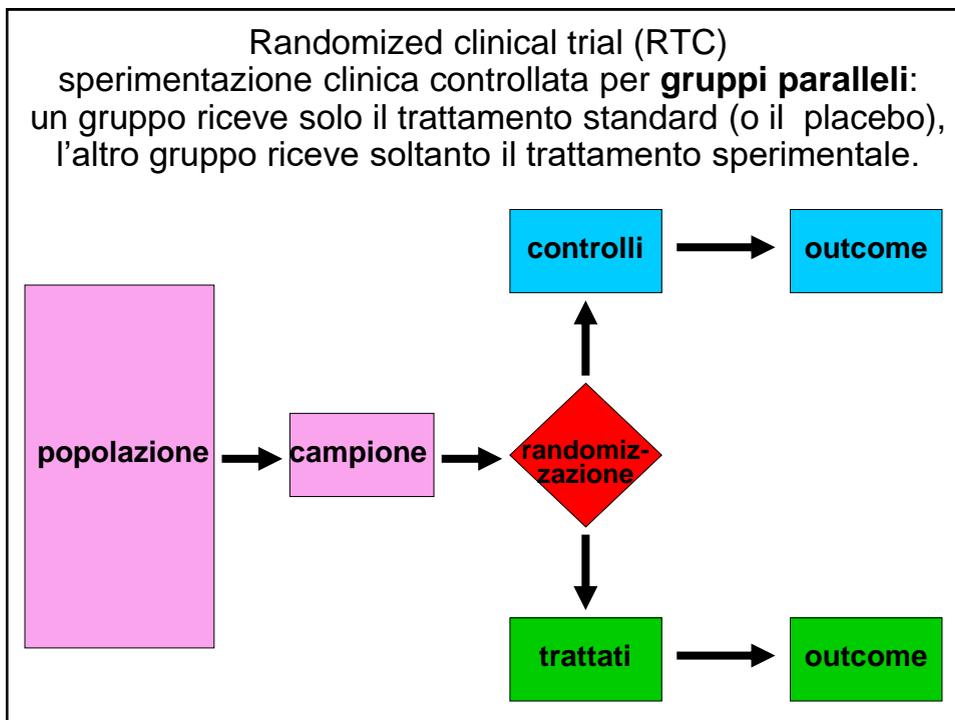
	Messaggio telefonico	Esperimento
Rumore di fondo	brusii e disturbi di linea	effetto di molti fattori incontrollati che agiscono sulla risposta
Volume del segnale	livello e tono della voce	unità sperimentali componenti il campione

L'informazione di un esperimento si può aumentare:

- 1) riducendo il rumore di fondo $\Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow$ riducendo la variabilità casuale
- 2) aumentando il volume del segnale \Rightarrow aumentando la numerosità

I disegni sperimentali si possono suddividere in tre gruppi:

- 1) Disegni completamente randomizzati
Disegno a gruppi paralleli
- 2) Disegni che riducono il rumore di fondo:
Disegno a blocchi randomizzati
Disegno cross-over (incrociato)
Quadrati latini e greco-latini
- 3) Disegni che aumentano il volume della voce, in quanto consentono di stimare non solo gli effetti principali delle variabili indipendenti ma anche le loro interazioni:
Disegni fattoriali, quadrati latini e greco-latini
Disegno di tipo gerarchico (split-plot o split-unit)

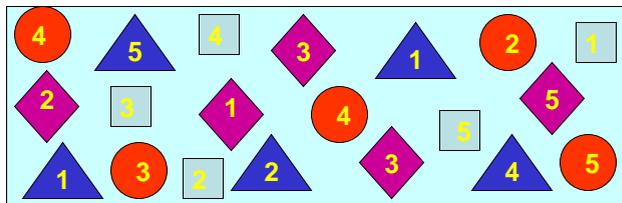


Come si può ridurre la variabilità casuale?

Restrizione nel campione in studio: ad esempio, vengono utilizzati animali simili geneticamente.

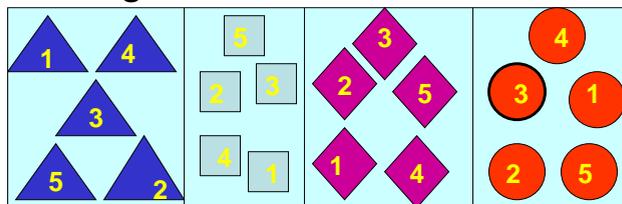
Stratificazione o bloccaggio: ad esempio, al posto di uno studio randomizzato semplice si adotta uno studio a blocchi randomizzati.

Disegno completamente randomizzato



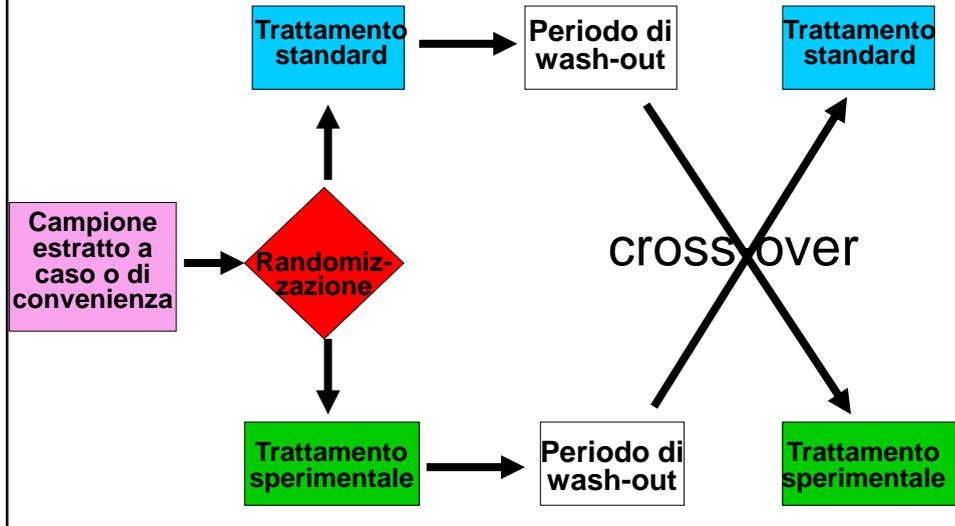
$$y = \text{media} + \text{effetto trattamento} + \text{variabilità casuale}$$

Disegno a blocchi randomizzati



$$y = \text{media} + \text{variabilità blocco} + \text{effetto trattamento} + \text{variabilità casuale}$$

Sperimentazione clinica randomizzata con disegno crossover.
Entrambi i gruppi ricevono entrambi i trattamenti in sequenza.
Viene randomizzata la sequenza di somministrazione.



DISEGNO FATTORIALE

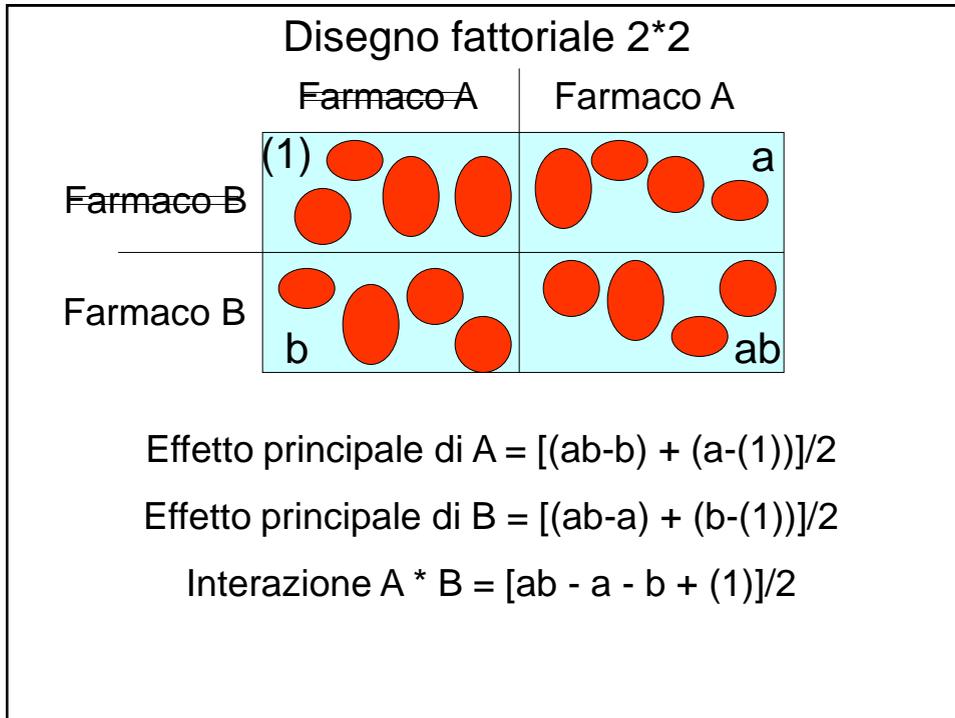
Anziché studiare l'effetto di un solo trattamento, consente di studiare l'effetto di due o più trattamenti e l'eventuale interazione fra trattamenti.

FATTORE = ingrediente o manipolazione che entra in un esperimento

LIVELLO = dose o quantità di un ingrediente impiegato nel trattamento

EFFETTO PRINCIPALE (main effect) di un **FATTORE** = cambiamento nella risposta indotta dal cambiamento nel livello di un fattore

INTERAZIONE = esiste quando l'effetto di un fattore cambia al cambiare dei livelli dell'altro fattore (degli altri fattori)



Disegni di tipo gerarchico (split-plot, split-unit, nested design)

Se si vuole sperimentare l'effetto di un trattamento su persone affette da malattie genetiche (talassemia, mucoviscidosi, ...) si hanno due diversi tipi di unità sperimentali:

Unità principali (controlli, persone affette da talassemia o mucoviscidosi)

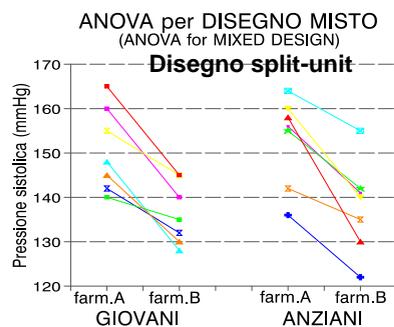
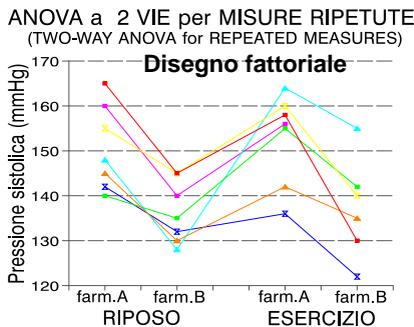
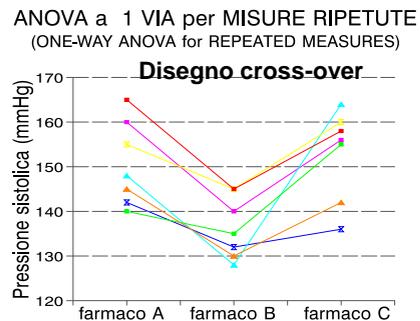
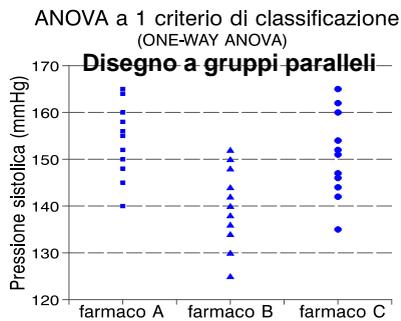
Sotto-unità (singoli individui)

Questo tipo di disegno consente di studiare:

- 1) l'effetto del gruppo di appartenenza (persone affette o meno da malattia genetica),
- 2) l'effetto del trattamento,
- 3) l'interazione gruppo di appartenenza * trattamento.

Disegni di tipo gerarchico

Unità principale	Sotto-unità	I farmaco	II farmaco	III farmaco
} Controlli	Piero	A	C	B
	Giovanni	A	B	C
	Andrea	C	A	B
	Giuseppe	C	B	A
} Malati	Roberto	A	C	B
	Simone	B	A	C
	Jhonny	B	C	A
	Mario	C	A	B



ANALISI DEI DATI

Approccio **PRAGMATICO** / **Analisi secondo l'intenzione di trattare (By-Intention-To-Treat)**

Nell'analisi statistica vengono considerati **tutti i pazienti**, anche quelli che non hanno completato il trattamento come da protocollo. I pazienti vengono raggruppati **secondo la randomizzazione originaria**, ovvero vengono inclusi nel gruppo a cui erano stati assegnati all'inizio dello studio.

Quest'approccio rispecchia maggiormente la situazione reale incontrata nella **pratica clinica**.

PER PROTOCOL

Approccio **EZIOLOGICO /ESPLICATIVO** / **Analisi dei soli pazienti aderenti (only-completed-treatments)**

Nell'analisi statistica vengono presi in considerazione soltanto i **pazienti che hanno completato il trattamento** secondo il protocollo.

Viene utilizzato per studiare i **nessi causa-effetto**, nelle ricerche di fase I e di fase II iniziale.

Analisi di sicurezza. Serve a valutare la tollerabilità (eventuali eventi avversi) e la sicurezza del farmaco. Viene effettuata sul **Safety Analysis Set**, comprendente i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio (incluso il placebo) e che vengono raggruppati sulla base del trattamento effettivamente ricevuto.

Valutazione delle sperimentazioni cliniche controllate (Jadad score)

Varia tra 0 (studio pessimo) e 5 (studio ottimo)

+1) Lo studio è **randomizzato**

+1) Il metodo di randomizzazione è **descritto** ed è **appropriato** (es.: numeri casuali da tavole o da computer)

-1) il metodo di randomizzazione è **errato** (es.: allocazione alterna per data di nascita o per numero di cartella)

+1) Lo studio è **in doppio cieco**

+1) Il metodo per realizzare il cieco è **descritto** ed è **appropriato** (ad esempio, placebo identico)

-1) il metodo per realizzare la cecità è **errato** (ad esempio, placebo per os e farmaco per via endovenosa)

+1) descrizione delle perdite al follow-up

Field trial (sperimentazione sul campo)

I field trial sono effettuati **sul campo**, ovvero su individui **non ricoverati** presso un'istituzione sanitaria.

Ad esempio:

- supplementazione di micronutrienti (fluoruro, vitamine) ai bambini e alle donne in gravidanza
- Profilassi contro la malaria con la cloroquina o contro la tubercolosi con l'isoniazide
- la regione Veneto ha avviato la sperimentazione di alcuni farmaci contro l'infezione da Coronavirus direttamente a domicilio, tra cui Tocilizumab, Avigan, cloroquina/idrossicloroquina, Lopinavir/ Ritonavir, Duranavir/ Ritronavir, Remdesivir.

Community intervention trial (sperimentazione su comunità)

La sperimentazione viene effettuata non su individui, ma **su intere comunità**.

Ad esempio:

- Fluorazione delle acque
- Aggiunta di iodio nel sale in vendita
- Campagna contro il fumo di tabacco, o per promuovere l'allattamento al seno
- Campagne contro gli insetti vettori di malattie.