

SECONDO WORKSHOP DI FORMAZIONE

Elementi di epidemiologia clinica. Indicatori di qualità dell'assistenza
12-13 dicembre 2022

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
Centro di Riferimento Scienze Comportamentali e Salute Mentale

12 dicembre 2022

Corrado De Vito

Professore Ordinario di Igiene
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive
Sapienza Università di Roma

MENÙ DEL GIORNO

9.30-11.00 **Modulo I - Elementi di epidemiologia clinica**

Studi clinici

11.00-11.30 Intervallo

11.30-12.30 **Modulo II - Elementi di informazione e governo clinico**

Sistemi informativi per la salute mentale

Governo clinico

12.30-13.30 **Modulo III – Indicatori**

Monitoraggio di indicatori di qualità professionale

STUDI DI COORTE

COORTE: gruppo di popolazione costituita da elementi omogenei, o che comunque presentino una o più caratteristiche comuni

OBIETTIVI

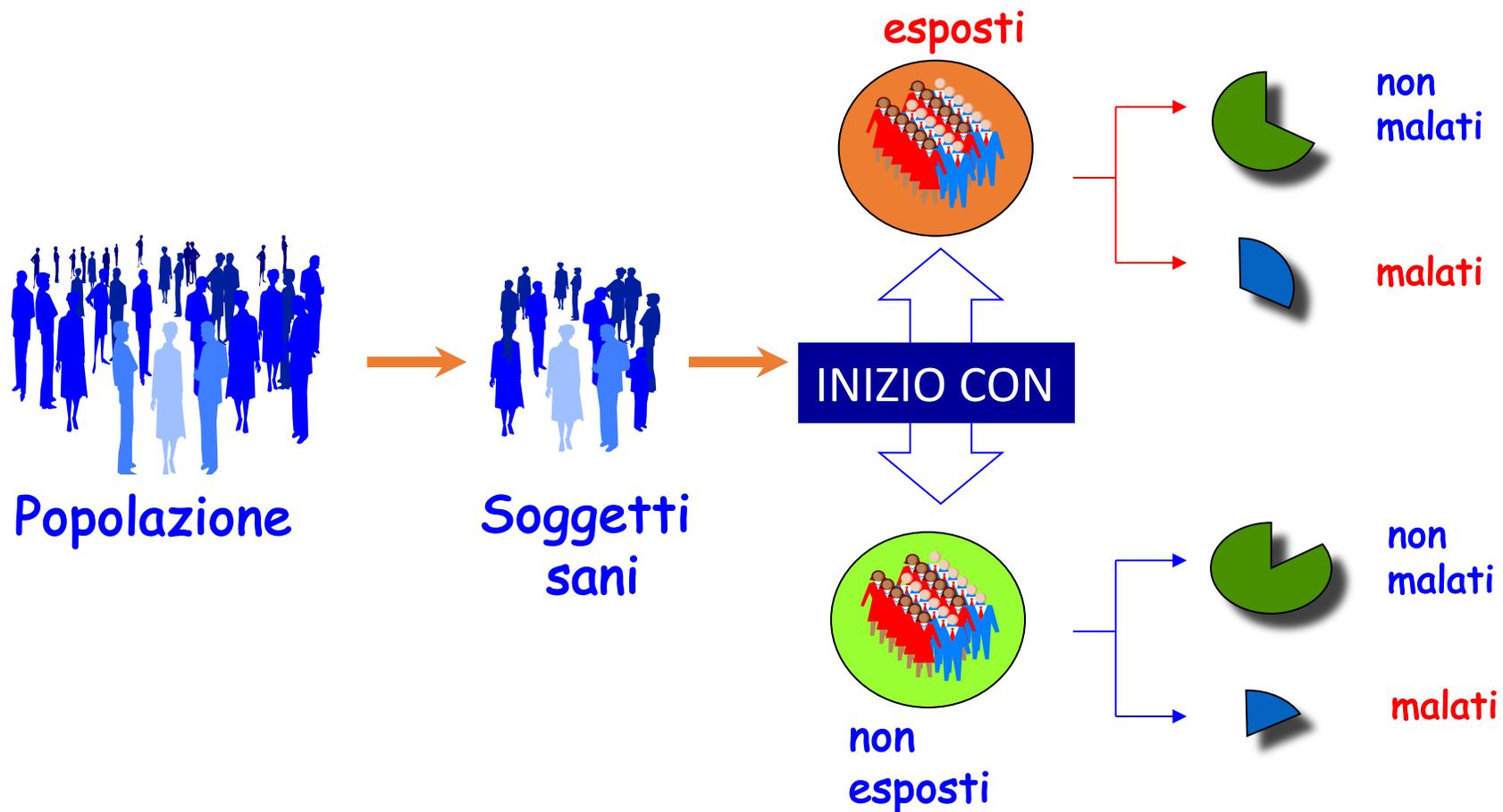
```
graph TD; A[OBIETTIVI] --> B[Calcolare il tasso di incidenza o di mortalità in coorti costituite da soggetti esposti e non esposti ad un determinato fattore di rischio]; A --> C[Valutare l'associazione tra fattori di rischio e malattie confrontando i tassi di incidenza tra i soggetti esposti e non esposti];
```

Calcolare il tasso di incidenza o di mortalità in coorti costituite da soggetti esposti e non esposti ad un determinato fattore di rischio

Valutare l'associazione tra fattori di rischio e malattie confrontando i tassi di incidenza tra i soggetti esposti e non esposti

STUDI DI COORTE

METODOLOGIA



Tempo



Direzione studio



STUDI CASO CONTROLLO

OBIETTIVI

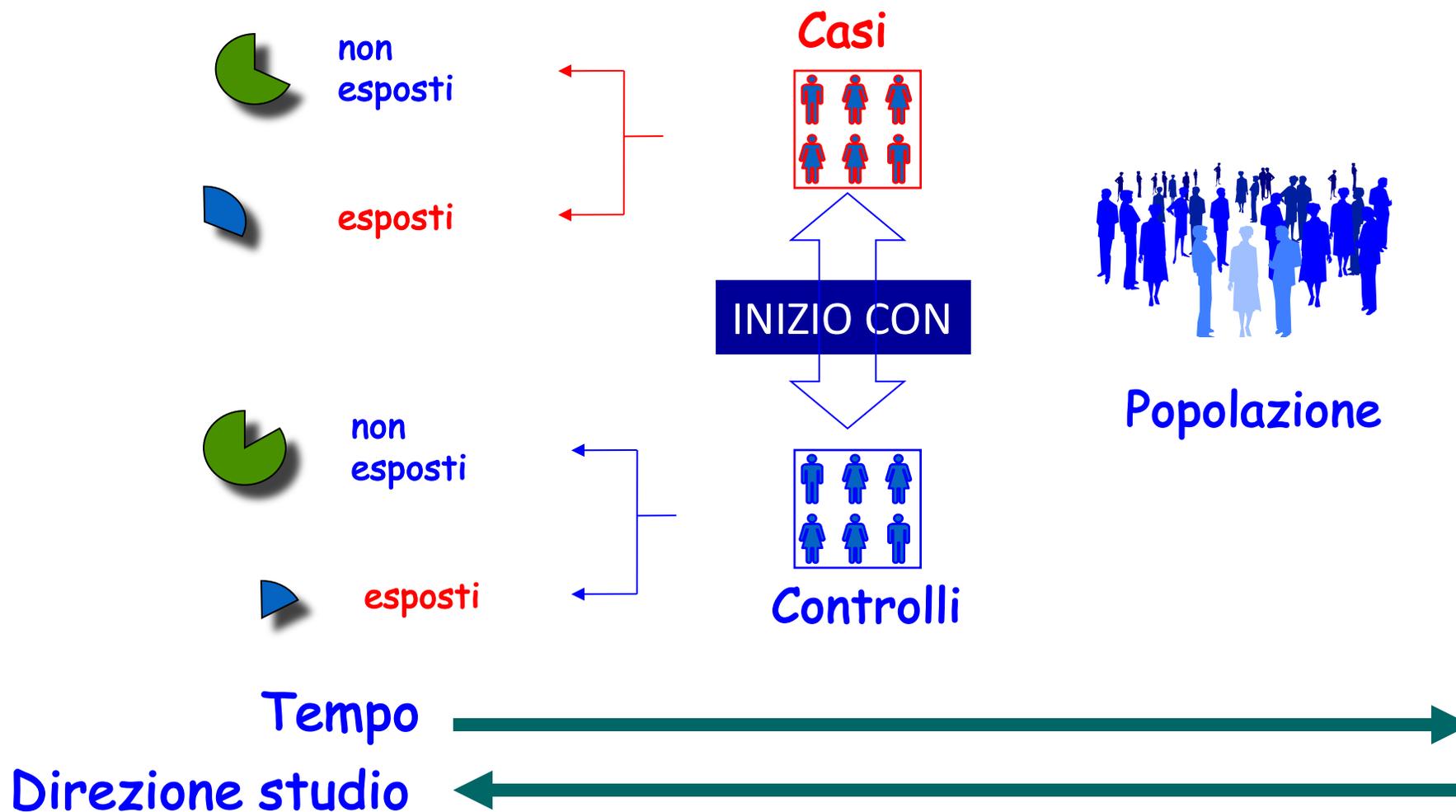
```
graph TD; A[OBIETTIVI] --> B[Calcolare le frequenze (odds) di esposizione in soggetti malati (casi) e non malati (controlli)]; A --> C[Valutare l'associazione tra fattori di rischio e malattie confrontando le frequenze (odds) di esposizione tra soggetti malati (casi) e soggetti non malati (controlli)];
```

Calcolare le frequenze (odds) di esposizione in soggetti malati (casi) e non malati (controlli)

Valutare l'associazione tra fattori di rischio e malattie confrontando le frequenze (odds) di esposizione tra soggetti malati (casi) e soggetti non malati (controlli)

STUDI CASO-CONTROLLO

METODOLOGIA



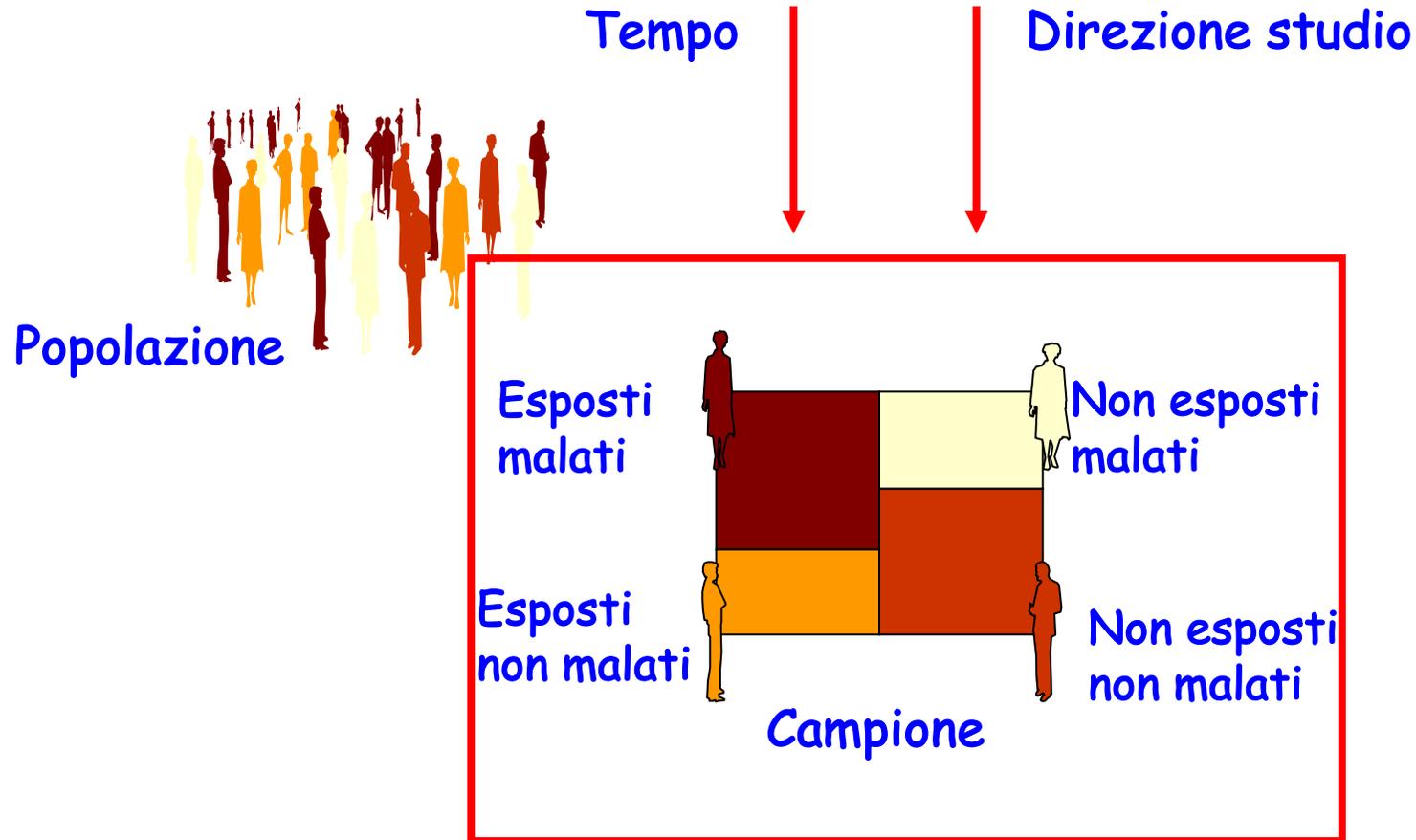
- necessità di selezionare i casi "incidenti"
- necessità di selezionare i controlli dalla popolazione che ha dato origine ai casi

STUDI TRASVERSALI



STUDI TRASVERSALI

METODOLOGIA



N.B.: necessità che il campione sia rappresentativo della popolazione di riferimento

RISCHIO RELATIVO (RR) (STUDI DI COORTE)

STIMA LA FORZA DELL' ASSOCIAZIONE TRA FATTORE DI RISCHIO E MALATTIA

		malattia		
		+	-	
esposizione	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d

$$RR = \frac{\text{incidenza cumulativa negli esposti}}{\text{incidenza cumulativa nei non esposti}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

RISCHIO RELATIVO (RR) (STUDI DI COORTE)

$RR = 1$



IL FATTORE DI RISCHIO NON HA
INFLUENZA SULLO SVILUPPO DELLA
MALATTIA

$RR > 1$



PROBABILE ASSOCIAZIONE TRA IL
FATTORE DI RISCHIO E LA MALATTIA

$RR < 1$



IL FATTORE DI RISCHIO ESPLICA UNA
AZIONE PROTETTIVA NEI CONFRONTI
DELL' INSORGENZA DELLA MALATTIA

ODDS RATIO (OR) (STUDI CASO-CONTROLLO)

STIMA APPROSSIMATA DEL RR E MISURA DELLA FORZA DI ASSOCIAZIONE TRA FATTORE DI RISCHIO E MALATTIA

		malattia	
		+	-
esposizione	+	a	b
	-	c	d

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

ODDS RATIO (OR) (STUDI CASO-CONTROLLO)

OR = 1



IL FATTORE DI RISCHIO NON HA
INFLUENZA SULLO SVILUPPO DELLA
MALATTIA

OR > 1



PROBABILE ASSOCIAZIONE TRA IL
FATTORE DI RISCHIO E LA MALATTIA

OR < 1



IL FATTORE DI RISCHIO ESPLICA UNA
AZIONE PROTETTIVA NEI CONFRONTI
DELL' INSORGENZA DELLA MALATTIA

CAMPIONE DI
SOGGETTI CHE
ASSUME IL
TRATTAMENTO

• Incidenza_e

CAMPIONE DI
SOGGETTI DI
CONTROLLO CHE
ASSUME IL
TRATTAMENTO
STANDARD

• Incidenza_c

CONFRONTO

Uno **studio di Fase I** testa un trattamento sperimentale su un piccolo gruppo di persone spesso sane (da 20 a 80) per giudicarne la sicurezza e gli effetti collaterali e per trovare il dosaggio corretto del farmaco.

Uno **studio di Fase II** utilizza più persone (da 100 a 300). Mentre l'enfasi nella Fase I è sulla sicurezza, l'enfasi nella Fase II è sull'efficacia. Questa fase mira a ottenere dati preliminari sull'efficacia del farmaco in persone che hanno una determinata malattia o condizione. Questi studi continuano anche a studiare la sicurezza, compresi gli effetti collaterali a breve termine. Questa fase può durare diversi anni.

Uno **studio di Fase III** raccoglie maggiori informazioni sulla sicurezza e l'efficacia, studiando diverse popolazioni e diversi dosaggi.

Una **sperimentazione di fase IV** per farmaci o dispositivi ha luogo dopo esserne stato approvato l'uso. L'efficacia e la sicurezza di un dispositivo o di un farmaco vengono monitorate in popolazioni ampie e diversificate. A volte, gli effetti collaterali di un farmaco potrebbero non essere chiari fino a quando più persone non lo hanno assunto per un periodo di tempo più lungo.

Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, Jill P Pell

BMJ 2003;327:1459

Objectives To determine whether parachutes are effective in preventing major trauma related to gravitational challenge.

Design Systematic review of randomised controlled trials.

Data sources: Medline, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library databases; appropriate internet sites and citation lists.

Study selection: Studies showing the effects of using a parachute during free fall.

Main outcome measure Death or major trauma, defined as an injury severity score > 15 .

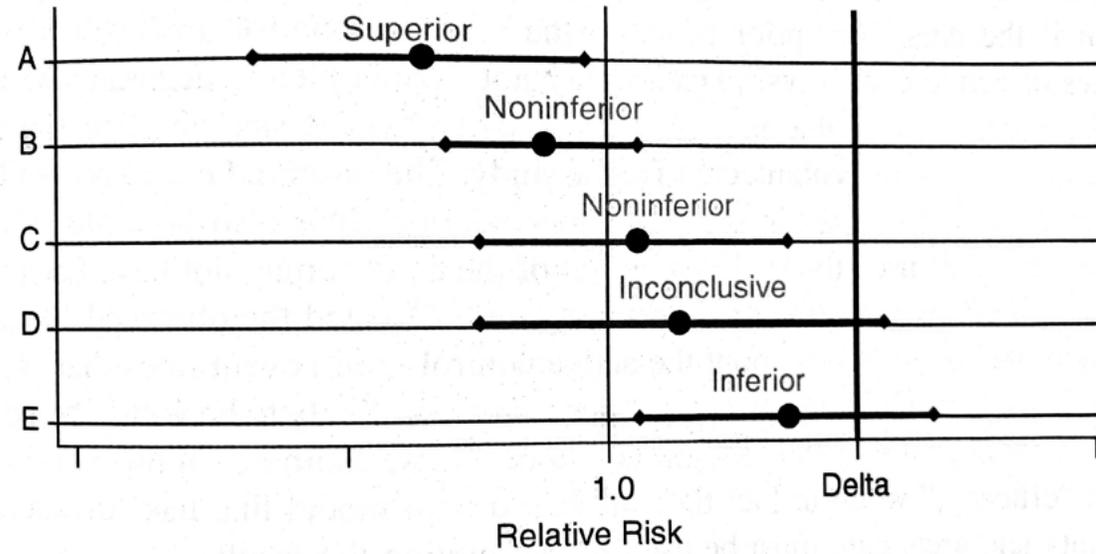
Results We were unable to identify any randomised controlled trials of parachute intervention.

Conclusions As with many interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational data. We think that everyone might benefit if the most radical protagonists of evidence based medicine organised and participated in a double blind, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute.



I paracaduti limitano gli effetti dell'accelerazione di gravità, ma la loro efficacia non è stata dimostrata con RCT

SUPERIORITÀ, EQUIVALENZA O NON INFERIORITÀ?



SUPERIORITÀ, EQUIVALENZA O NON INFERIORITÀ?

- Il report indica se lo studio ha valutato la non-inferiorità o l'equivalenza e ne indica le ragioni?
- È stata utilizzata come confronto una terapia standard di efficacia comprovata?
- I partecipanti, la struttura dello studio e i risultati sono stati simili a quelli degli studi che hanno dimostrato l'efficacia del trattamento utilizzato come controllo?
- Nel report è specificato il margine di equivalenza o di non-inferiorità, oltre alle ragioni della scelta?
- Il margine è clinicamente accettabile?
- Nel report è descritto il calcolo delle dimensioni del campione, tenendo conto del margine di equivalenza o di non-inferiorità?
- Sono state impiegate le analisi ITT e PP?

POPOLAZIONE IN STUDIO

CRITERI DI SELEZIONE

CRITERI MOLTO RESTRITTIVI	CRITERI POCO RESTRITTIVI
VANTAGGI	VANTAGGI
Maggiore precisione nel confronto	Più facile il reclutamento
Risultati meno influenzati dalla variabilità della popolazione	Base di generalizzabilità più ampia
SVANTAGGI	SVANTAGGI
Limitazioni della generalizzabilità	Diluizione dell'associazione per la variabilità nella composizione della popolazione
Aumento di costi e tempo di reclutamento della popolazione	Difficile interpretazione dei risultati quando l'effetto si manifesta nei sottogruppi

RANDOMIZZAZIONE

Procedura che genera una sequenza di assegnazione casuale

Ogni soggetto ha la stessa probabilità di essere assegnato a uno dei trattamenti in studio

RANDOMIZZAZIONE SEMPLICE

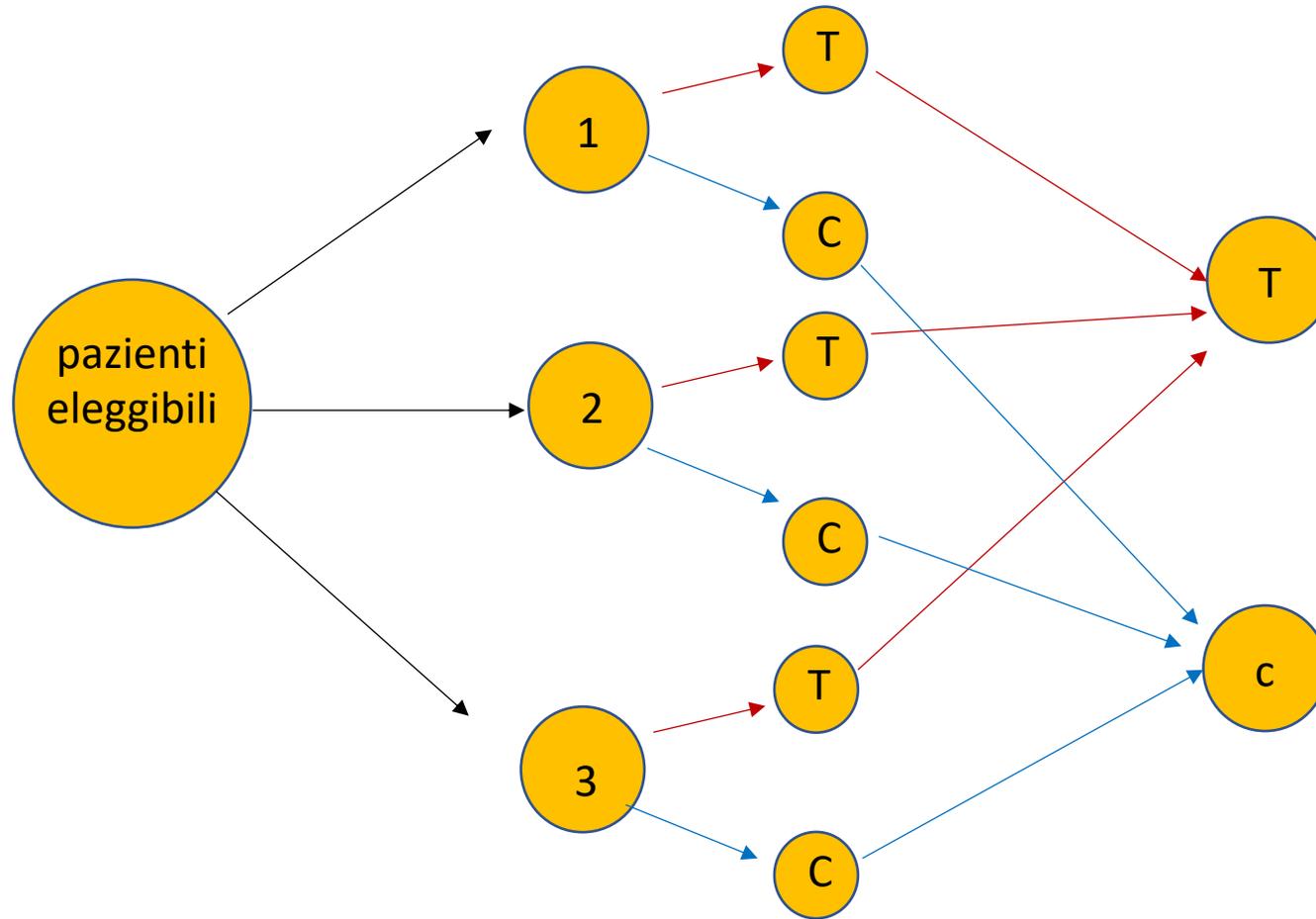
RANDOMIZZAZIONE CON RESTRIZIONI

stratificata

a blocchi

minimizzazione

RANDOMIZZAZIONE STRATIFICATA



RANDOMIZZAZIONE A BLOCCHI

Viene utilizzata per bilanciare l'asimmetria quantitativa dei pazienti assegnati ai due gruppi

Il «blocco» è una sequenza della lista di randomizzazione che contiene lo stesso numero di pazienti da assegnare ai trattati e ai controlli

1	2	3	4	5	6
A	B	A	B	A	B
A	B	B	A	B	A
B	A	A	B	B	A
B	A	B	A	A	B

1. Il numero di blocchi deve essere multiplo dei bracci
2. Evitare sia blocchi troppo piccoli che troppo grandi (ottimale 8-10)

ALLOCAZIONE AI TRATTAMENTI

ALLOCATION CONCEALMENT

Metodi utilizzati per mantenere segreta la lista di randomizzazione

I professionisti che arruolano i pazienti non devono sapere a quale gruppo verrà assegnato il paziente successivo

CENTRO DI RANDOMIZZAZIONE ESTERNO

SISTEMA DELLE BUSTE CHIUSE

ENDPOINT O OUTCOME

ENDPOINT PRIMARI
ENDPOINT SECONDARI

OUTCOME CLINICI
clinicamente rilevanti
intermedi
surrogati

ORIGINAL RESEARCH



Two Decades of Cardiovascular Trials With Primary Surrogate Endpoints: 1990–2011

Behnood Bikdeli, MD; Natdanai Punnanithinont, MD, MPH; Yasir Akram, MD, MPH; Ike Lee, BA; Nihar R. Desai, MD, MPH; Joseph S. Ross, MD, MHS; Harlan M. Krumholz, MD, SM

Background— Surrogate endpoint trials test strategies more efficiently but are accompanied by uncertainty about the relationship between changes in surrogate markers and clinical outcomes.

Methods and Results— We identified cardiovascular trials with primary surrogate endpoints published in the *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, and *JAMA: Journal of the American Medical Association* from 1990 to 2011 and determined the trends in publication of surrogate endpoint trials and the success of the trials in meeting their primary endpoints. We tracked for publication of clinical outcome trials on the interventions tested in surrogate trials. We screened 3016 articles and identified 220 surrogate endpoint trials. From the total of 220 surrogate trials, 157 (71.4%) were positive for their primary endpoint. Only 59 (26.8%) surrogate trials had a subsequent clinical outcomes trial. Among these 59 trials, 24 outcomes trial results validated the positive surrogates, whereas 20 subsequent outcome trials were negative following positive results on a surrogate. We identified only 3 examples in which the surrogate trial was negative but a subsequent outcomes trial was conducted and showed benefit. Findings were consistent in a sample cohort of 383 screened articles inclusive of 37 surrogate endpoint trials from 6 other high-impact journals.

Conclusions— Although cardiovascular surrogate outcomes trials frequently show superiority of the tested intervention, they are infrequently followed by a prominent outcomes trial. When there was a high-profile clinical outcomes study, nearly half of the positive surrogate trials were not validated. Cardiovascular surrogate outcome trials may be more appropriate for excluding benefit from the patient perspective than for identifying it.

PERDITA AL FOLLOW-UP

La perdita al follow-up costituisce una distorsione della misura soprattutto quando è sbilanciata nei gruppi (decesso, complicanze, intolleranza all'intervento ecc.).

Es.

follow-up su 100 pazienti con tasso di follow-up del 92% (8 pazienti persi al follow-up)

A conclusione dello studio, 40 dei 92 hanno sperimentato l'evento: 43%

Ipotizzando che tutti gli 8 persi abbiano sperimentato l'evento, avremmo $(40+8)/100=48\%$

Nell'ipotesi estrema opposta, ovvero che nessuno degli 8 persi abbia sviluppato l'evento, avremmo $40/100=40\%$

In entrambi i casi avremmo valori della stima della probabilità di sviluppare l'evento (48% e 40%) non molto differenti dalla stima iniziale

PERDITA AL FOLLOW-UP

Nell'ipotesi in cui gli eventi fossero più rari, considerando sempre una perdita al follow-up dell'8%, avremmo:

Es.

follow-up su 100 pazienti con tasso di follow-up del 92% (8 pazienti persi al follow-up)

A conclusione dello studio, 1 su 92 ha sperimentato l'evento: 1,1%

Ipotizzando che tutti gli 8 persi abbiano sperimentato l'evento, avremmo $(1+8)/100=9\%$

Nell'ipotesi estrema opposta, ovvero che nessuno degli 8 persi abbia sviluppato l'evento, avremmo $1/100=1\%$

Le ripercussioni sulla stima sono tanto maggiori quanto maggiore sarà la rarità dell'evento

Prima di cominciare a misurare le frequenze degli esiti nei due gruppi di trattamento e a confrontarle tra di loro, bisogna verificare che la randomizzazione abbia distribuito realmente i fattori prognostici in maniera simile

SBILANCIAMENTO NEI DUE GRUPPI
ASSOCIAZIONE CON L'ESITO

ANALISI INTENTION TO TREAT (ITT)

1. Tutti i pazienti che entrano nel confronto dovranno essere considerati nel gruppo in cui sono stati randomizzati, indipendentemente dal trattamento che hanno effettivamente ricevuto;
2. Il denominatore delle stime di incidenza dovrà essere costituito da tutti i pazienti che sono stati randomizzati, anche se alcuni di loro sospendono il trattamento o si perdono al follow-up;
3. Tutti gli eventi di interesse dovranno essere considerati indipendentemente dalla loro imputabilità alla condizione in studio

ANALISI INTENTION TO TREAT (ITT)

motivazioni alla base

- Rispettare l'assegnazione casuale che sarebbe violata nel momento in cui si modificasse la composizione dei gruppi sulla base della sospensione della terapia o del passaggio da un gruppo a un altro
- Ottenere una stima dell'effetto nelle condizioni più simili alla futura pratica clinica
- Quando si individua la mortalità come esito della malattia in studio è opportuno prendere in considerazione tutti i casi in quanto nei processi di imputabilità c'è rischio di arbitrarietà

Scarsa aderenza ai trattamenti e ed eccessive perdite al follow-up possono produrre una sottostima dell'effetto

Effettuazione di analisi **PER PROTOCOL** (ristretta ai pazienti valutabili)

Quanto più le stime coincideranno, tanto più i risultati avranno validità interna ed esterna

MISURE DI EFFICACIA

RIDUZIONE ASSOLUTA DEL RISCHIO (RAR)

ABSOLUTE RISK REDUCTION

Differenza delle incidenze di un evento nel gruppo di controllo e nel gruppo di trattati

Quando il tasso di evento nel gruppo trattato è inferiore al gruppo di controllo si avrà un valore positivo della RAR

RIDUZIONE RELATIVA DEL RISCHIO (RRR)

RELATIVE RISK REDUCTION

rapporto tra RAR e probabilità di evento nel gruppo di controllo

$$\text{RRR} = \frac{\text{Incidenza nei controlli} - \text{Incidenza nei trattati}}{\text{Incidenza nei controlli}} = 1 - \frac{\text{Incidenza nei trattati}}{\text{Incidenza nei controlli}} = 1 - \text{RR}$$

Il beneficio del trattamento misurato attraverso il Rischio Relativo o la Riduzione Relativa del Rischio rimane pressoché costante in popolazioni diverse al variare del rischio di base

NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT)

Sintesi degli effetti di un trattamento attraverso il numero di pazienti che un clinico deve trattare per prevenire un evento

Reciproco della riduzione assoluta del rischio

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{Incidenza nei controlli} - \text{Incidenza nei trattati}} = \frac{1}{\text{RAR}}$$

$$\text{NNT} = \frac{100}{\text{Incidenza nei controlli (\%)} - \text{Incidenza nei trattati(\%)}}$$

Il valore ideale è 1 -> tutti i soggetti trattati avranno beneficio dal trattamento

I trattamenti meno efficaci si discosteranno da 1

Un trattamento con un'efficacia grande in termini assoluti porterà a un NNT piccolo (tendente a 1)

Un valore positivo di NNT indica che il trattamento dà un beneficio ai pazienti

Un valore negativo indica che il paziente è danneggiato dal trattamento

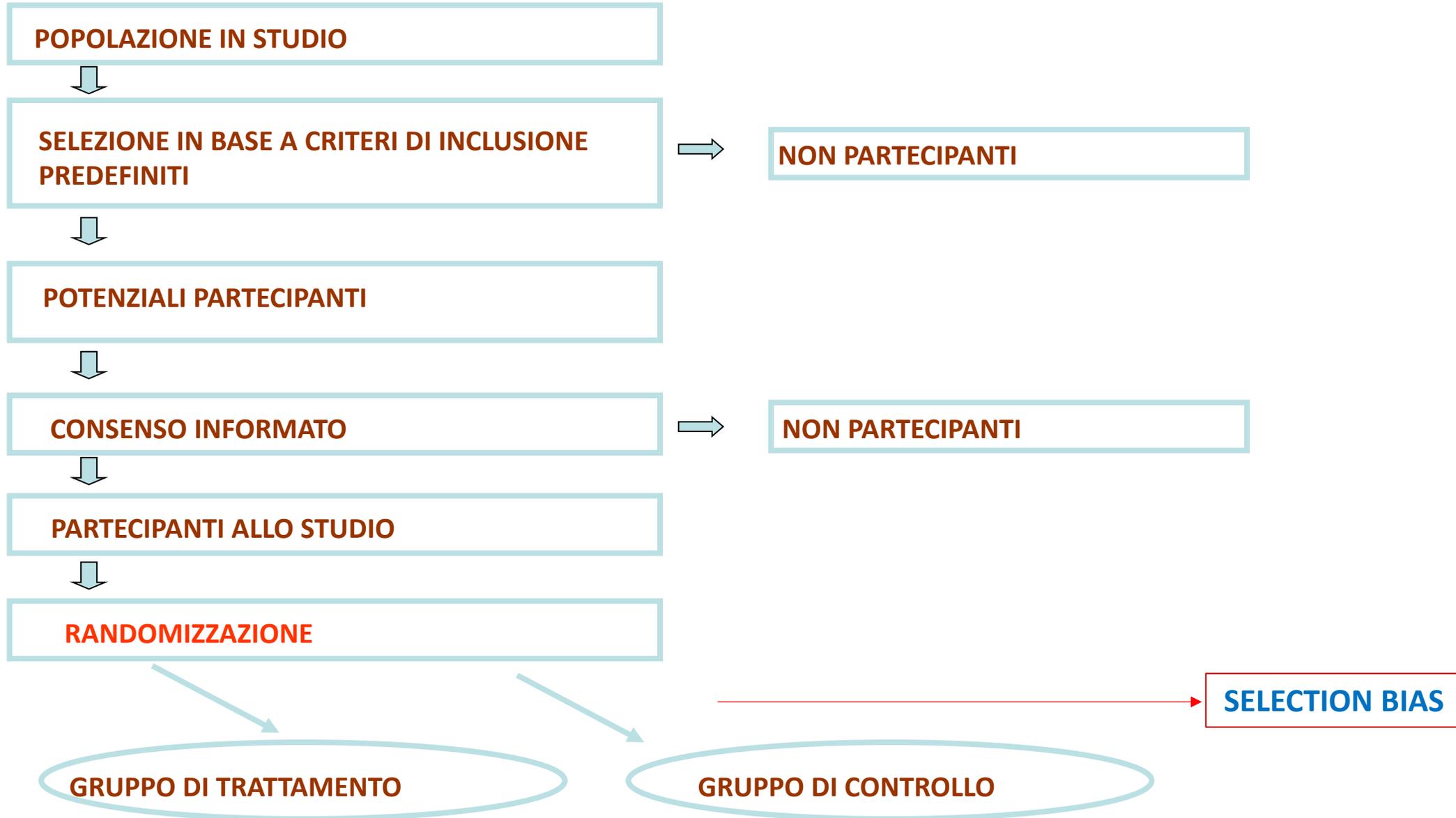
Quando non c'è effetto del trattamento la RAR è 0 e il NNT tende a infinito

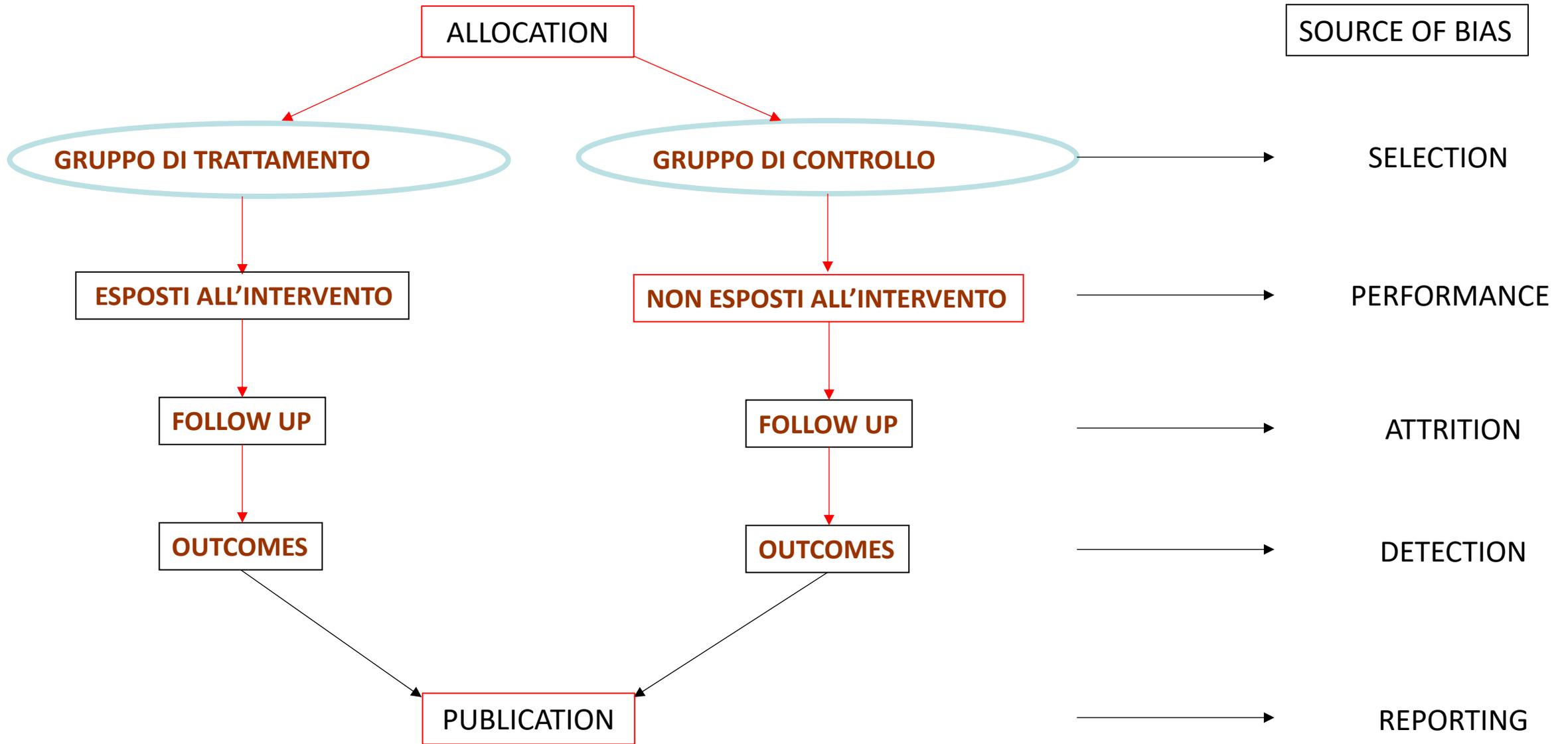
Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)

FASI DI UN TRIAL CLINICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO

STUDI SPERIMENTALI

METODOLOGIA





SELECTION BIAS

Il bias di selezione si verifica quando ci sono differenze sistematiche tra i gruppi. Ad esempio, se i gruppi non sono comparabili per quanto riguarda i fattori demografici chiave, le differenze tra i gruppi nei risultati del trattamento non possono necessariamente essere attribuite solo all'intervento dello studio. Gli RCT cercano di risolvere i bias di selezione assegnando i partecipanti ai gruppi in modo casuale, ma è comunque importante valutare se la randomizzazione è stata effettuata in modo sufficientemente efficace da eliminare l'influenza delle variabili confondenti

PERFORMANCE BIAS

Il bias di performance si riferisce alle differenze sistematiche tra i gruppi che si verificano durante lo studio. Per esempio, **se i partecipanti sanno di essere nella condizione di trattamento attivo piuttosto che in quella di controllo**, questo potrebbe creare aspettative positive che hanno un impatto sui risultati del trattamento al di là dell'intervento stesso. **Idealmente, i partecipanti e gli sperimentatori dovrebbero rimanere all'oscuro del gruppo a cui sono stati assegnati.** Questo è più facile da ottenere negli studi sui farmaci, dove il farmaco e il placebo appaiono identici, che negli studi di psicoterapia.

DETECTION BIAS

Il bias di rilevazione si riferisce a differenze sistematiche nel modo in cui vengono determinati gli esiti. Per esempio, se gli operatori di uno studio di psicoterapia sono a conoscenza delle ipotesi degli sperimentatori, questa conoscenza potrebbe influenzare inconsciamente il modo in cui valutano i progressi dei partecipanti. È fondamentale che gli RCT di psicoterapia affrontino questo problema utilizzando valutatori di esito indipendenti che siano ciechi rispetto ai gruppi di trattamento assegnati ai partecipanti e alle aspettative degli sperimentatori.

ATTRITION BIAS

L'attrition bias si verifica quando ci sono differenze sistematiche tra i gruppi nei ritiri da uno studio. È comune che i partecipanti abbandonino uno studio prima o a metà del trattamento, e i ricercatori che includono nelle loro analisi finali solo coloro che hanno completato il protocollo non presentano un quadro completo. Le analisi dovrebbero includere tutti i partecipanti che sono stati randomizzati allo studio (analisi intention to treat), e non solo quelli che hanno completato una parte o tutto l'intervento.

REPORTING BIAS

Il reporting bias si riferisce a differenze sistematiche tra i dati riportati e quelli non riportati. Un esempio è il bias di pubblicazione, che si verifica perché gli studi con risultati positivi hanno maggiori probabilità di essere pubblicati, e tendono a essere pubblicati più rapidamente, rispetto agli studi con risultati che supportano l'ipotesi nulla. A livello di sperimentatore, il bias di segnalazione degli esiti può verificarsi anche quando i ricercatori scrivono solo degli esiti degli studi che sono in linea con le loro ipotesi. Gli sforzi per risolvere questo problema includono l'obbligo di pubblicare i protocolli degli RCT sulle riviste o sui siti web dei registri degli studi, il che consente di confermare che tutti gli esiti primari sono riportati nelle pubblicazioni degli studi.

TRIALS CLINICI NON CONTROLLATI

Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eleggibili consecutivamente osservati. Non c'è un confronto diretto con un gruppo di pazienti trattati in altro modo. Gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto.

L'effetto totale del trattamento è la somma del miglioramento spontaneo, delle risposte aspecifiche e della risposta specifica

Effetto reale del trattamento+

Effetto placebo+

Aspettative ottimistiche+

Effetto Hawthorne+

Miglioramento spontaneo

TRIALS CLINICI DI NON INFERIORITÀ

BIOCREEP

differenza di quantità di principio attivo che si può ritrovare nel sangue (bioequivalenza) pur assumendo la stessa dose di due farmaci generici.

un generico per essere approvato deve essere bioequivalente al brand. Ciò significa che la quantità di principio attivo del farmaco presente nel sangue dev'essere simile a quella del farmaco di marca, potendo variare del +20% o -20%.

TRIALS CLINICI CROSSOVER

In uno studio crossover i soggetti sono assegnati in modo casuale a bracci di studio in cui ogni braccio consiste in una sequenza di due o più trattamenti somministrati consecutivamente. Il modello più semplice è lo studio AB/BA. I soggetti assegnati al braccio di studio AB ricevono prima il trattamento A, seguito dal trattamento B, e viceversa nel braccio BA. Gli studi crossover consentono di contrapporre la risposta di un soggetto al trattamento A con la risposta dello stesso soggetto al trattamento B. L'eliminazione della variazione del paziente in questo modo rende gli studi crossover potenzialmente più efficienti rispetto agli studi a gruppi paralleli di dimensioni simili, in cui ogni soggetto è esposto a un solo trattamento. In teoria, gli effetti del trattamento possono essere stimati con maggiore precisione a parità di numero di soggetti.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>1.1 Was the allocation sequence random?</p>	<p>Answer 'Yes' if a random component was used in the sequence generation process. Examples include computer-generated random numbers; reference to a random number table; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; or drawing lots. Minimization is generally implemented with a random element (at least when the scores are equal), so an allocation sequence that is generated using minimization should generally be considered to be random.</p> <p>Answer 'No' if no random element was used in generating the allocation sequence or the sequence is predictable. Examples include alternation; methods based on dates (of birth or admission); patient record numbers; allocation decisions made by clinicians or participants; allocation based on the availability of the intervention; or any other systematic or haphazard method.</p> <p>Answer 'No information' if the only information about randomization methods is a statement that the study is randomized.</p> <p>In some situations a judgement may be made to answer 'Probably no' or 'Probably yes'. For example, , in the context of a large trial run by an experienced clinical trials unit, absence of specific information about generation of the randomization sequence, in a paper published in a journal with rigorously enforced word count limits, is likely to result in a response of 'Probably yes' rather than 'No information'. Alternatively, if other (contemporary) trials by the same investigator team have clearly used non-random sequences, it might be reasonable to assume that the current study was done using similar methods.</p>	<p><u>Y</u>/<u>PY</u>/PN/N/NI</p>
<p>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</p>	<p>Answer 'Yes' if the trial used any form of remote or centrally administered method to allocate interventions to participants, where the process of allocation is controlled by an external unit or organization, independent of the enrolment personnel (e.g. independent central pharmacy, telephone or internet-based randomization service providers).</p> <p>Answer 'Yes' if envelopes or drug containers were used appropriately. Envelopes should be opaque, sequentially numbered, sealed with a tamper-proof seal and opened only after the envelope has been irreversibly assigned to the participant. Drug containers should be sequentially numbered and of identical appearance, and dispensed or administered only after they have been irreversibly assigned to the participant. This level of detail is rarely provided in reports, and a judgement may be required to justify an answer of 'Probably yes' or 'Probably no'.</p> <p>Answer 'No' if there is reason to suspect that the enrolling investigator or the participant had knowledge of the forthcoming allocation.</p>	<p><u>Y</u>/<u>PY</u>/PN/N/NI</p>

SELECTION BIAS

RANDOMIZZAZIONE

```
graph TD; A[RANDOMIZZAZIONE] --> B[Generazione della lista di randomizzazione]; A --> C[Nascondimento della sequenza di randomizzazione];
```

Generazione della lista di randomizzazione

numeri casuali generati dal computer, il riferimento a una tabella di numeri casuali, il lancio di una moneta, il mescolamento di carte o buste, il lancio di dadi o il sorteggio

Nascondimento della sequenza di randomizzazione

- qualsiasi forma di metodo remoto o amministrato centralmente per assegnare gli interventi ai partecipanti
- Le buste devono essere opache, numerate in sequenza, sigillate con un sigillo a prova di manomissione e aperte solo dopo che la busta è stata assegnata in modo irreversibile al partecipante. I contenitori dei farmaci devono essere numerati in sequenza e di aspetto identico, e devono essere dispensati o somministrati solo dopo essere stati assegnati in modo irreversibile al partecipante

<p>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</p>	<p><i>Note that differences that are compatible with chance do not lead to a risk of bias. A small number of differences identified as 'statistically significant' at the conventional 0.05 threshold should usually be considered to be compatible with chance.</i></p> <p>Answer 'No' if no imbalances are apparent or if any observed imbalances are compatible with chance.</p> <p>Answer 'Yes' if there are imbalances that indicate problems with the randomization process, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) substantial differences between intervention group sizes, compared with the intended allocation ratio; or (2) a substantial excess in statistically significant differences in baseline characteristics between intervention groups, beyond that expected by chance; or (3) imbalance in one or more key prognostic factors, or baseline measures of outcome variables, that is very unlikely to be due to chance and for which the between-group difference is big enough to result in bias in the intervention effect estimate. <p>Also answer 'Yes' if there are other reasons to suspect that the randomization process was problematic:</p> <ul style="list-style-type: none"> (4) excessive similarity in baseline characteristics that is not compatible with chance. <p>Answer 'No information' when there is no <i>useful</i> baseline information available (e.g. abstracts, or studies that reported only baseline characteristics of participants in the final analysis).</p> <p>The answer to this question should not influence answers to questions 1.1 or 1.2. For example, if the trial has large baseline imbalances, but authors report adequate randomization methods, questions 1.1 and 1.2 should still be answered on the basis of the reported adequate methods, and any concerns about the imbalance should be raised in the answer to the question 1.3 and reflected in the domain-level risk-of-bias judgement.</p> <p>Trialists may undertake analyses that attempt to deal with flawed randomization by controlling for imbalances in prognostic factors at baseline. To remove the risk of bias caused by problems in the randomization process, it would be necessary to know, and measure, all the prognostic factors that were imbalanced at baseline. It is unlikely that all important prognostic factors are known and measured, so such analyses will at best reduce the risk of bias. If review authors wish to assess the risk of bias in a trial that controlled for baseline imbalances in order to mitigate failures of randomization, the study should be assessed using the ROBINS-I tool.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p>Risk-of-bias judgement</p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>

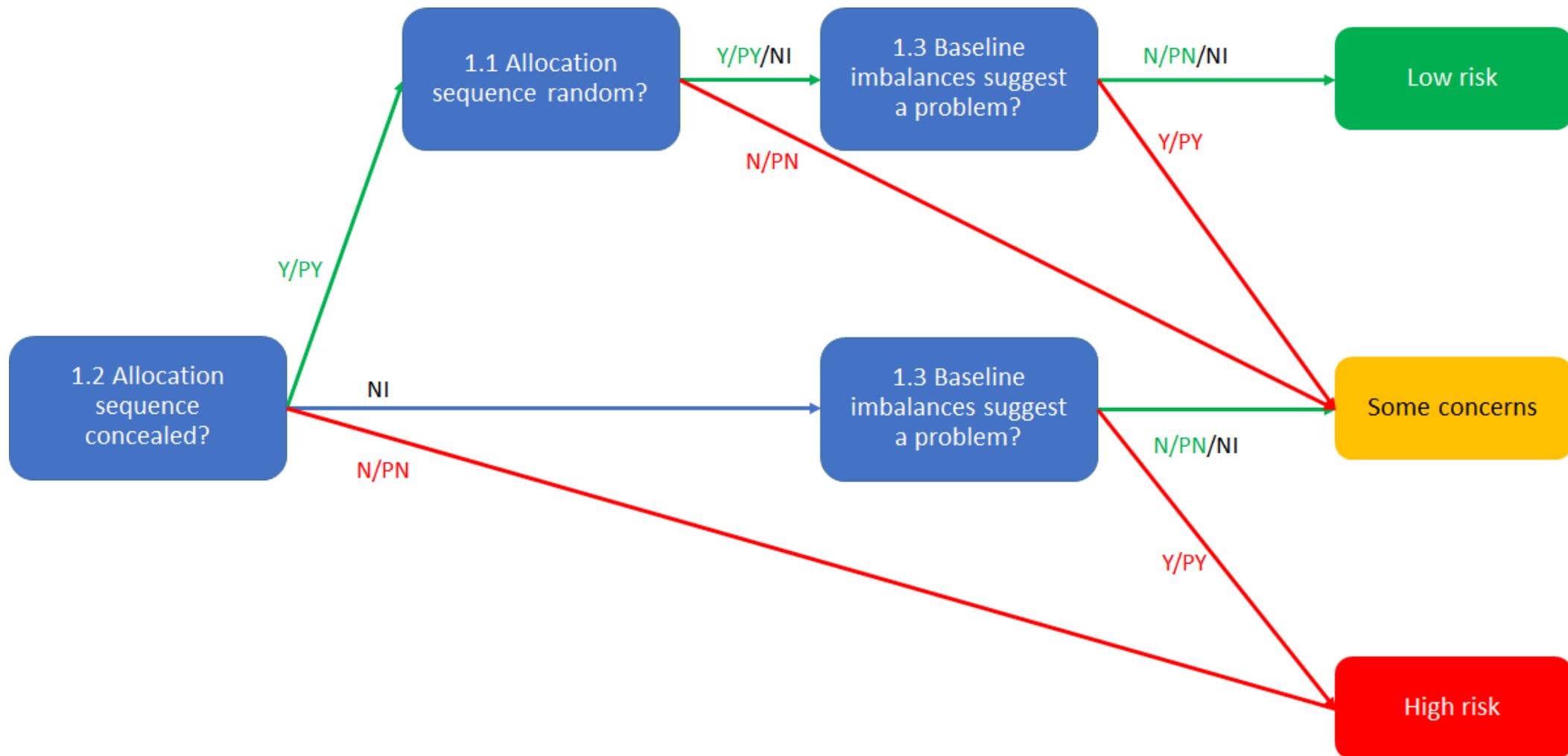


Figure 2. Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*).

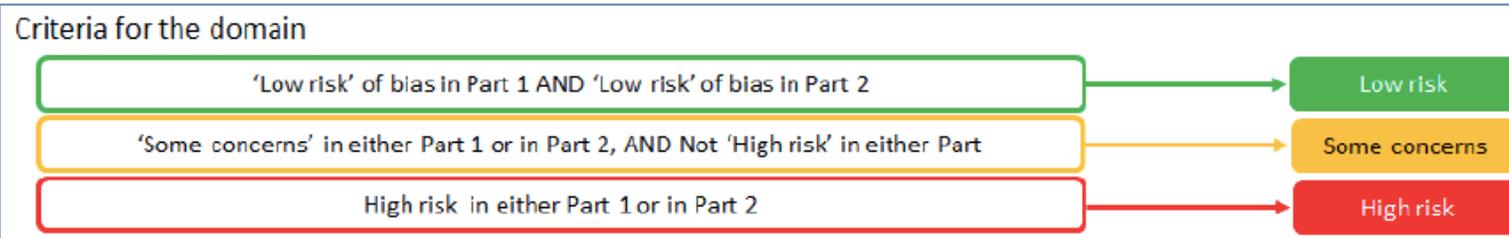
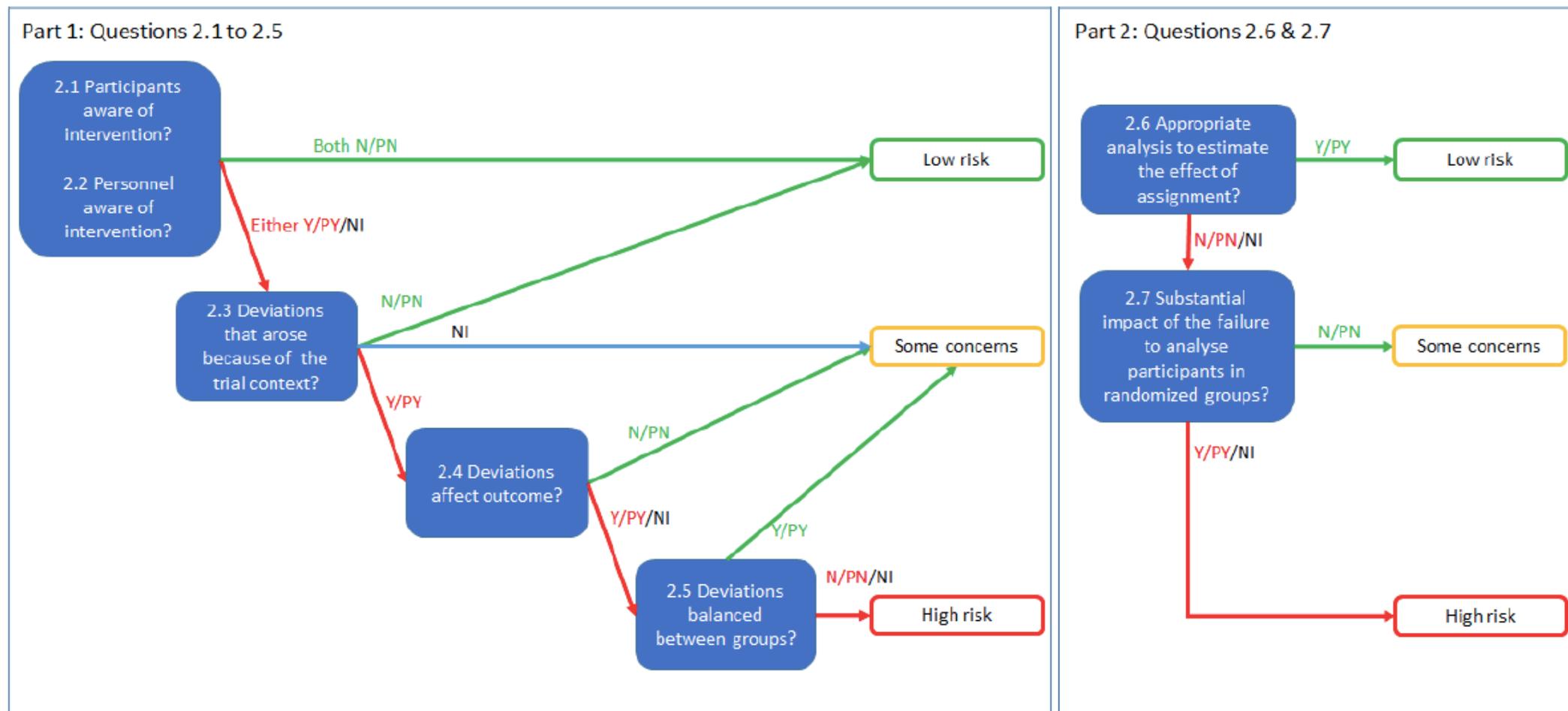


Figure 3. Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect adhering to intervention*). This is only a suggested decision tree: all default judgements can be overridden by assessors.

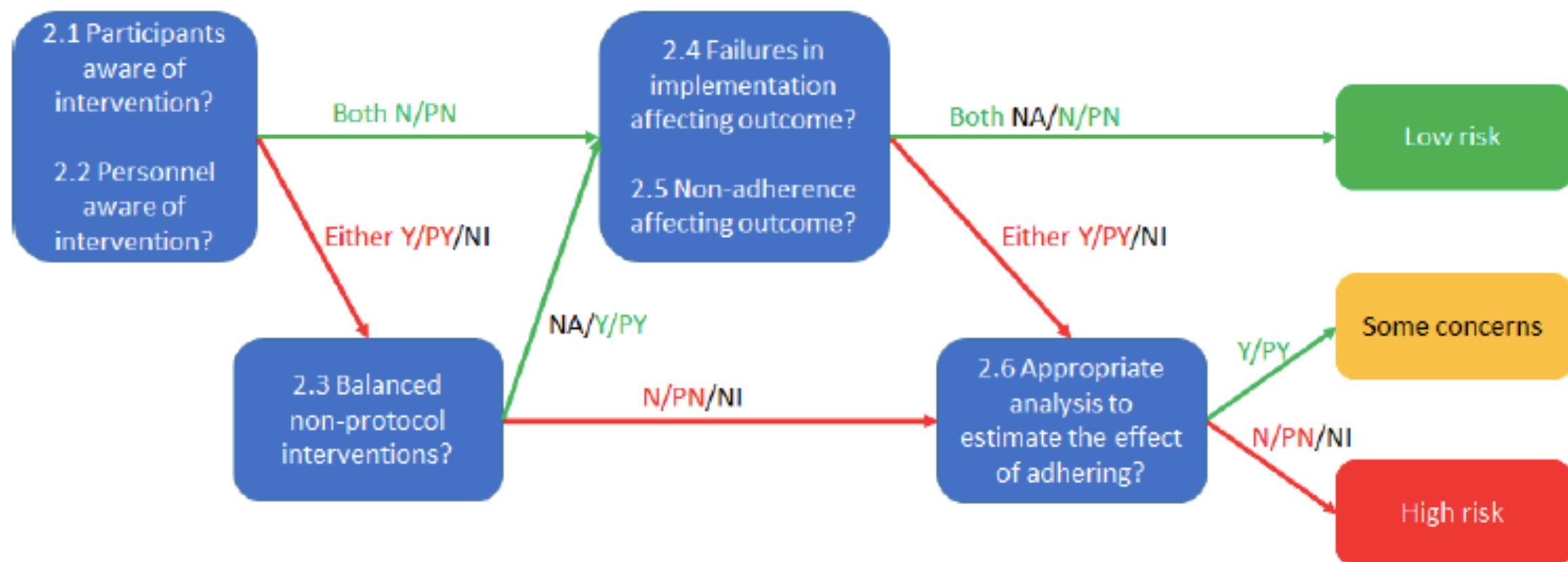


Figure 4. Algorithm for suggested judgement of risk of bias for bias due to missing outcome data. This is only a suggested decision tree: all default judgements can be overridden by assessors.

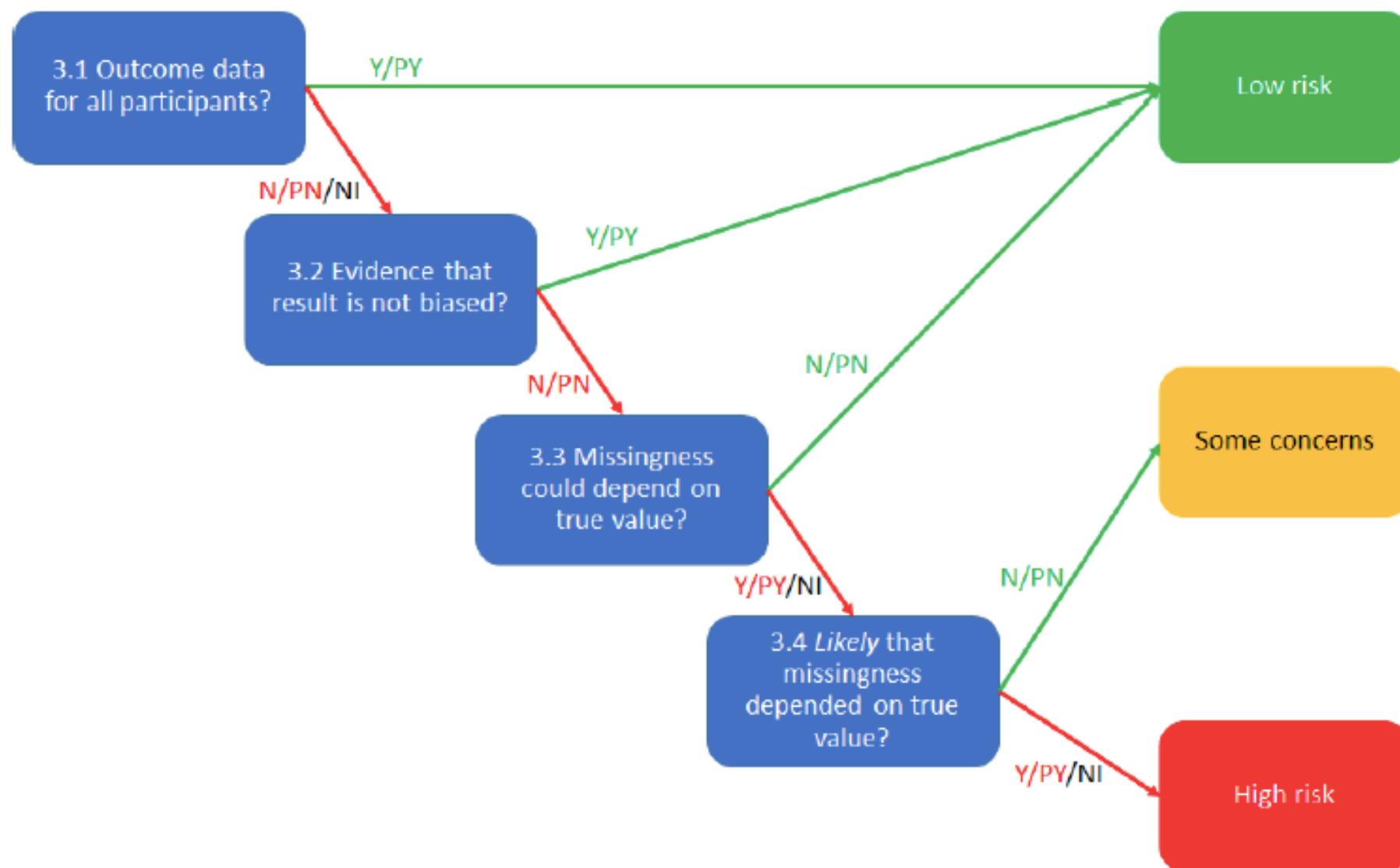


Figure 5. Algorithm for suggested judgment of risk of bias in measurement of the outcome. This is only a suggested decision tree: all default judgements can be overridden by assessors.

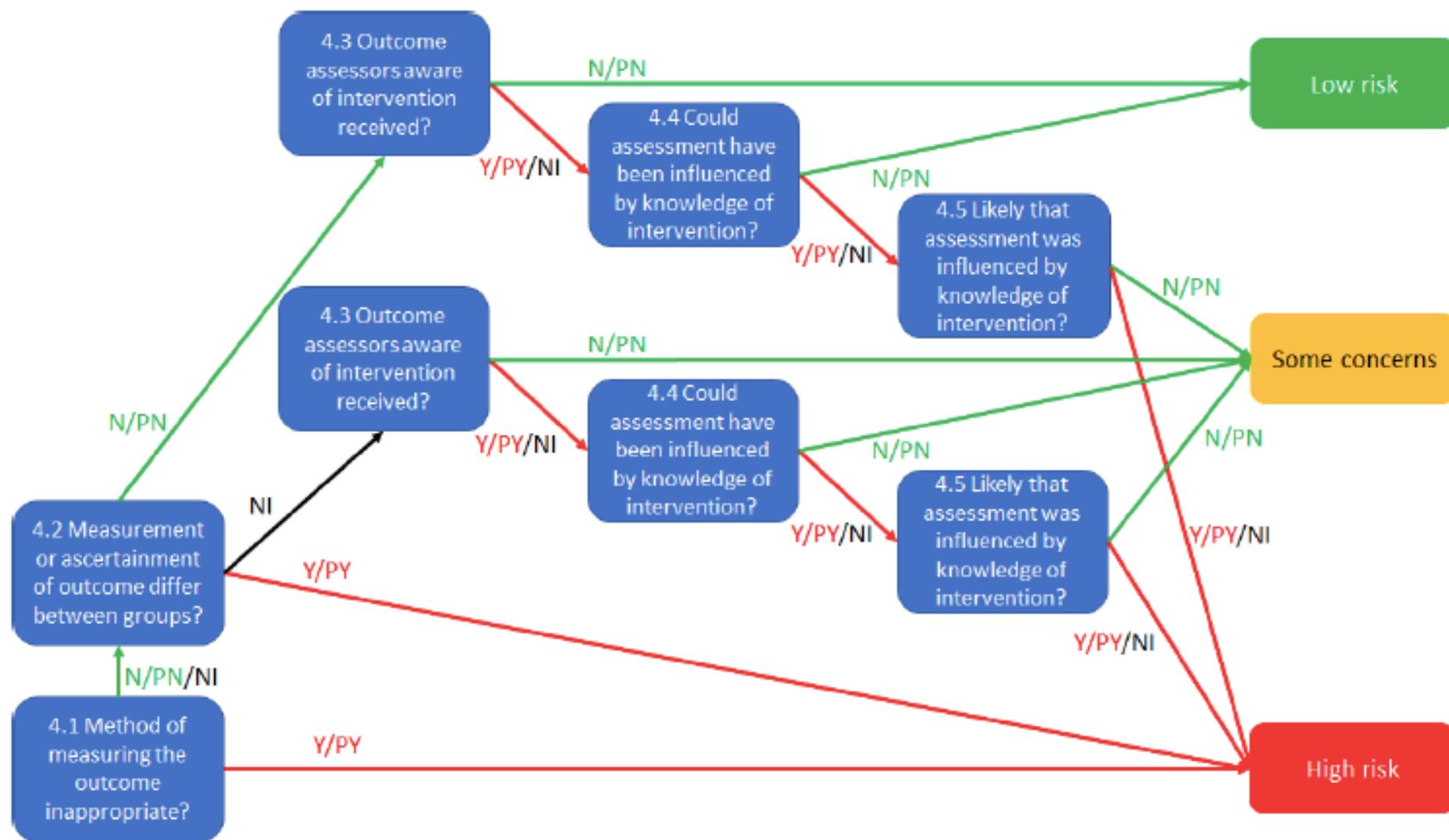
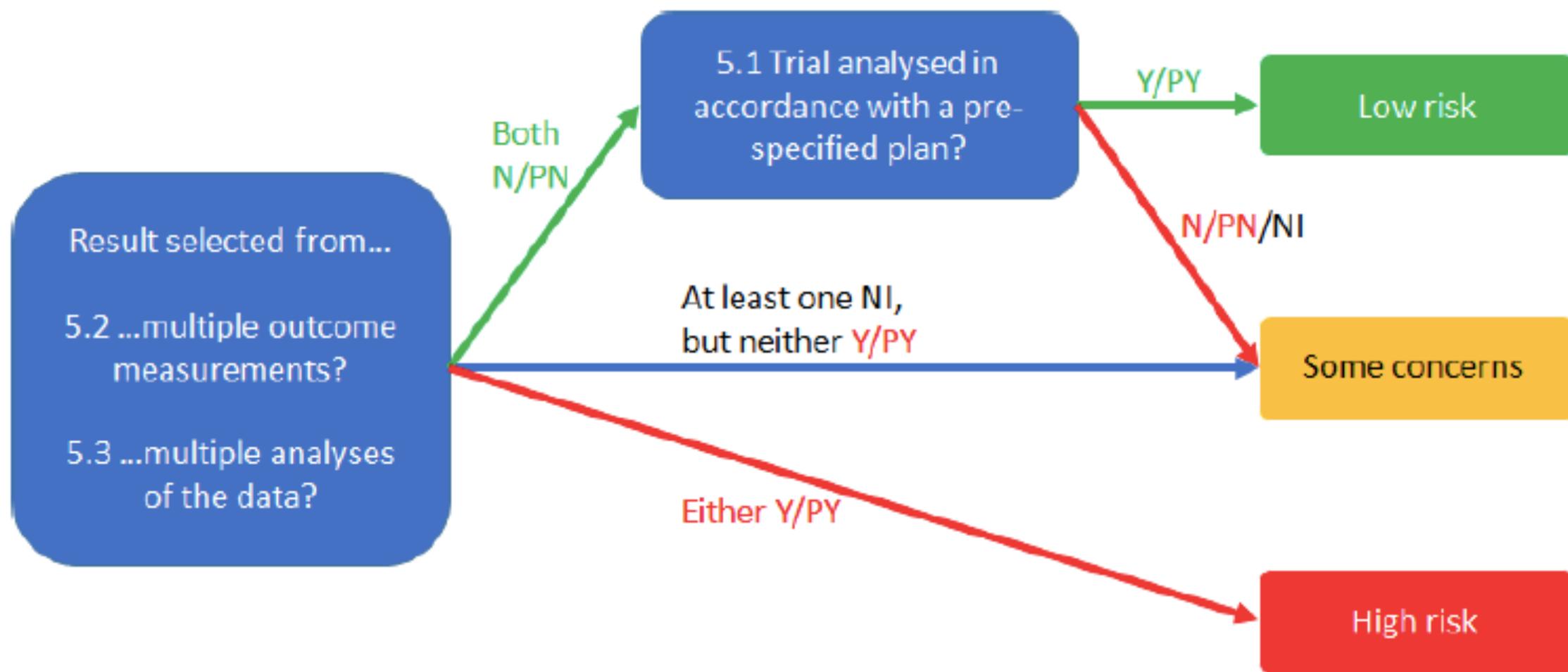


Figure 7. Algorithm for suggested judgment of risk of bias in selection of the reported result. This is only a suggested decision tree: all default judgements can be overridden by assessors.





Karl Pearson , 1904

The British Medical Journal Nov. 5, 1904. pp. 1243-46.

REPORT ON CERTAIN ENTERIC FEVER INOCULATION STATISTICS.

PROVIDED BY LIEUTENANT-COLONEL R. J. S. SIMPSON, C.M.G.,
R.A.M.C.

By KARL PEARSON, F.R.S.,

Professor of Applied Mathematics, University College, London.

THE statistics in question were of two classes: (A) Incidence (B) Mortality Statistics. Under each of these headings the data belonged to two groups: (i) Indian experience; (ii) South African War experience. These two experiences were of a somewhat different character. That for India covered apparently the European army, of whatever branch and wherever distributed; that for South Africa was given partly by locality, partly by column, and partly by special hospital. Thus the Indian and South African experiences seem hardly comparable. Many of the groups in the South African experience are far too small to allow of any definite opinion being formed at all, having regard to the size of the probable error involved. Accordingly, it was needful to group them into larger series. Even thus the material appears to be so heterogeneous, and the results so irregular, that it must be doubtful how much weight is to be attributed to the different results.

"Ciascun gruppo ... è di dimensioni troppo limitate per poter trarre conclusioni definitive..."

"... Si è reso necessario, pertanto, raggrupparli insieme"

META-ANALISI

Definizioni

L'analisi statistica dei dati di diversi studi individuali condotta con l'obiettivo di riassumerne i risultati

Analisi primaria: analisi originaria dei dati di uno studio

Analisi secondaria: rianalisi dei dati per testare una nuova ipotesi di ricerca

Meta-analisi: analisi finalizzata alla combinazione dei risultati di diversi studi

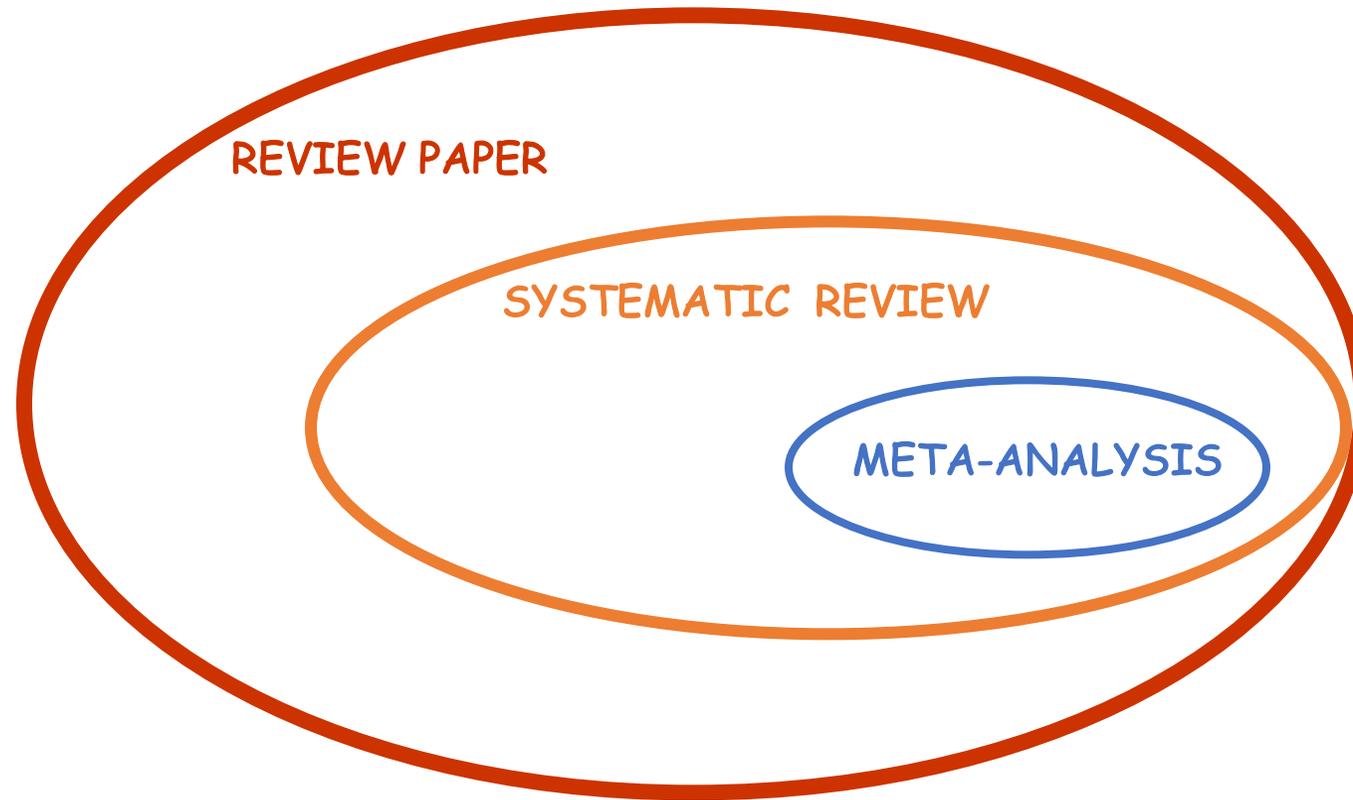
G. Glass, 1976

Analisi statistica che combina ed integra i risultati di diversi trials clinici indipendenti che possono essere considerati combinabili

M.F. Huque, 1988

La meta-analisi utilizza i risultati di diversi studi per rispondere a quesiti specifici, generalmente in modo quantitativo. Sebbene la meta-analisi possa contribuire ad una review su di una particolare area di ricerca, le reviews tradizionali hanno generalmente uno scopo più ampio delle meta-analisi

Louis, Finenberg and Mosteller, 1985



REVIEW: Non sistematica, ampie finalità

REVISIONE SISTEMATICA: Protocollo formale e standardizzato

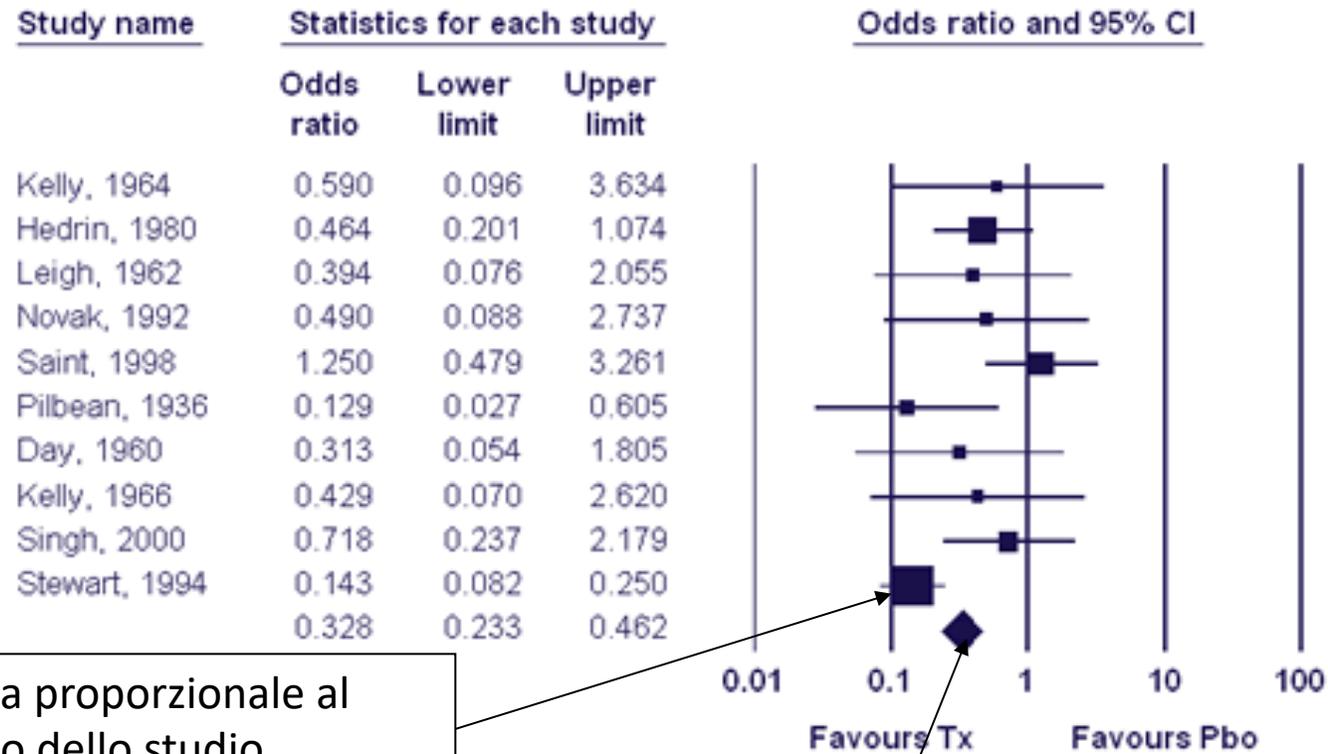
META-ANALISI: Combinazione statistica dei dati

LE FASI METODOLOGICHE DI UNA META-ANALISI

- 1. STESURA DEL PROTOCOLLO DI RICERCA**
- 2. DEFINIZIONE DEI CRITERI DI INCLUSIONE DEGLI STUDI**
- 3. RICERCA BIBLIOGRAFICA**
- 4. VALUTAZIONE DELLA QUALITA' METODOLOGICA DEGLI STUDI**
- 5. ESTRAZIONE E PRESENTAZIONE DEI DATI**
- 6. COMBINAZIONE STATISTICA DEI DATI E RAPPRESENTAZIONE GRAFICA**
- 7. ANALISI DI SENSIBILITA'**

FOREST PLOT

Impact of Treatment on Mortality



Area proporzionale al peso dello studio

Meta Analysis

Stima di sintesi e relativo IC

TRIAL A

	EVENTO +	EVENTO -
TRATTATI	1	999
CONTROLLI	7	993

TRIAL B

	EVENTO +	EVENTO -
TRATTATI	5	995
CONTROLLI	35	965

TRIAL C

	EVENTO +	EVENTO -
TRATTATI	20	980
CONTROLLI	140	860

TORTURARE I DATI FINO A FARLI CONFESSARE...

	TRIAL A	TRIAL B	TRIAL C
Incidenza controlli			
Incidenza trattati			
RRR			
RR			
OR			
RAR			
NNT			

TORTURARE I DATI FINO A FARLI CONFESSARE...

	TRIAL A	TRIAL B	TRIAL C
Incidenza controlli	0,007	0,035	0,140
Incidenza trattati	0,001	0,005	0,020
RRR	86%	86%	86%
RR	0,14	0,14	0,14
OR	0,14	0,14	0,13
RAR	0,006	0,03	0,12
NNT	167	33	8