

*Università del Piemonte Orientale*

*Corso di Perfezionamento in  
EBM e metodologia delle revisioni sistematiche di  
studi di efficacia*

*Gli studi di efficacia*



**Centro Studi  
e Ricerca  
in Psichiatria**

---

# *Relazione causale*



# *Come misurare un rapporto causale?*

## **NODI METODOLOGICI**

## **TIPI DI STUDIO**

### **OSSERV.LE**

### **SPER.LE**

---

### *Fonti di errore casuale*

Natura probabilistica dei fenomeni biologici

campione

campione

### *Fonti di errore sistematico*

Variabilità della storia naturale

reference

reference

Interferenza di concause (confondimento)

controllo

randomizzazione

Influenza dell'osservatore

cecità/aggiust.

cecità

Effetti estranei (suggestione, recall bias..)

aggiustamento

placebo

# Confondimento (I)

Comparison of treatment of renal calculi by open surgery and percutaneous nephrolithotomy

<b>Intervention</b>	<b>N.</b>	<b>Successes</b>	<b>Success rate</b>
Open surgery	350	273	78%
Percutaneous Nephrolithotomia	350	289	83%

*...Success was achieved in 273(78%) patients after open surgery, 289 (83%) after percutaneous nephrolithotomy...*

# *Confondimento (II)*

Stratified analysis by size of stones

<b>Intervention</b>	<b>N.</b>	<b>Successes</b>	<b>Success rate</b>
<b>&lt;2 cm stones</b>			
Open surgery	87	81	93%
Percutaneous nephrolithotomia	270	234	87%
<b>≥2 cm stones</b>			
Open surgery	263	192	73%
Percutaneous nephrolithotomia	80	55	69%

# *Sviluppo del caso calcolosi renale (I)*

Tabella pubblicata

	s+	s-	Total	prop	RR
Chir	273	77	350	0.78	
Lito	289	61	350	0.83	
Total	562	138	700	0.80	0.94

Tabella stratificata per diametro

	s+	s-	Total	prop	RR
<2 cm	315	42	357	0.88	
>=2 cm	247	96	343	0.72	
Total	562	138	700	0.80	1.23

## *Sviluppo del caso calcolosi renale (II)*

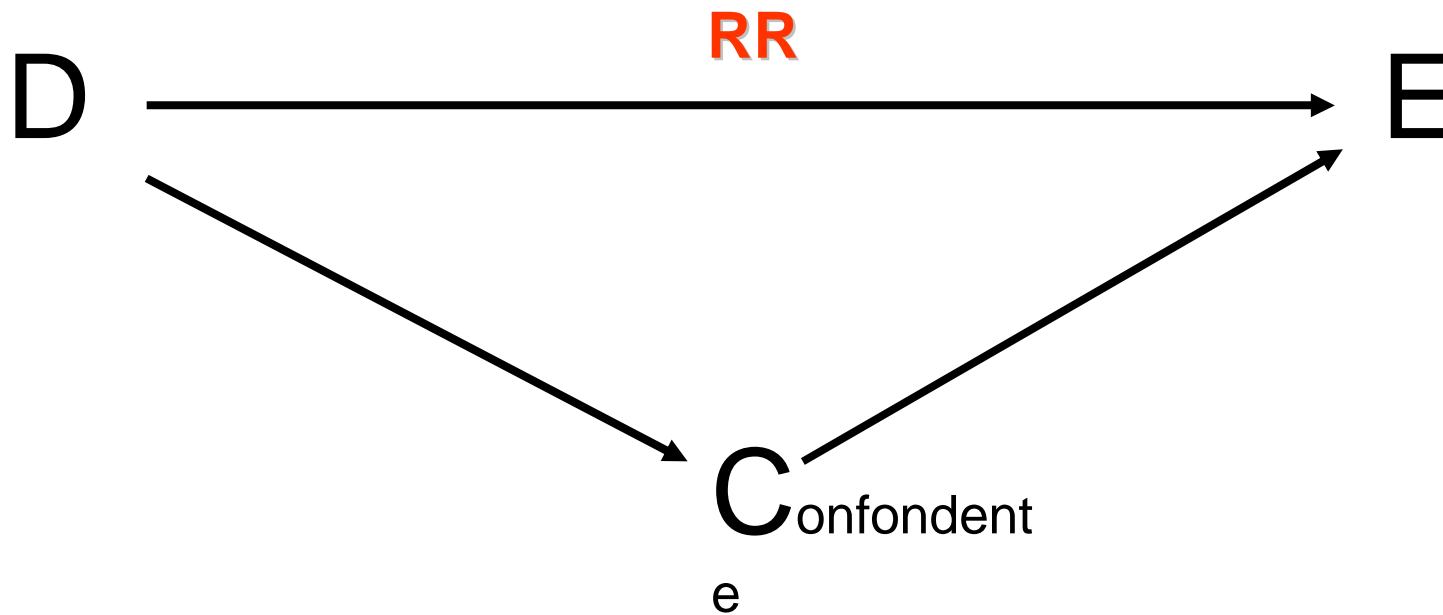
< 2

	S+	S-	Total	prop	RR
Chir.	81	6	87	0.93	
Litot.	234	36	270	0.87	
total	315	42	357	0.88	1.07

>= 2

	S+	S-	total	prop	RR
Chir.	192	71	263	0.73	
Litot.	55	25	80	0.69	
total	247	96	343	0.72	1.06

## *Confondimento (III)*



**Il confondente è una concausa dell'evento in studio che è statisticamente associata con il determinante**



## *Controllo del confondimento*

**Def: disegni particolari dell'osservazione in grado di neutralizzare l'effetto del/dei confondenti**

**Presupposto è la identificazione di tutti i confondenti (ad eccezione della randomizzazione)**

# *Controllo del confondimento*

## RESTRIZIONE

eliminazione dalla popolazione-base dello studio di una o più categorie di confondente in modo che ne rimanga una soltanto.

Es: (1) ca-co ospedaliero, sia i casi (al primo ricovero per cirrosi) che i controlli (ricoveri per cause non associabili al fumo) dovranno essere bevitori (o non bevitori).

## ACCOPIAMENTO

il controllo viene scelto in base al caso: deve essere portatore degli stessi fattori di confondimento.

Es: (1) in un ca-co di popolazione, per ogni caso (prima diagnosi di cirrosi), un controllo (campione di popolazione sano) non bevitore.

## STRATIFICAZIONE

l'informazione sul confondente viene accuratamente raccolta dallo studio, e le analisi effettuate separatamente per i soggetti con confondente rispetto a quelli senza.

Es: (2) coorte di esposti a cancerogeni professionali, rischi relativi separati per fumatori e non fumatori.

## STANDARDIZZAZIONE

la presenza del confondente viene accuratamente raccolta dallo studio, e applicate tecniche statistiche (RR di Mantel Henzel, analisi multivariata) per avere RR aggiustati per il confondimento.

Es (3): sia per i trattati che per i non verrà raccolto lo stadio della malattia per ottenere RR di guarigione standardizzati tramite analisi multivariata.

## RANDOMIZZAZIONE

i candidati allo studio (soggetti che rispondono a criteri di inclusione definiti) vengono assegnati a due gruppi con metodo random. Ad un gruppo viene assegnato il trattamento in studio, all'altro il placebo.

## *Disegno dell'osservazione*

Il disegno dell'osservazione (*study design*), è quell'insieme di regole e procedure messe in atto per prevenire le distorsioni descritte...

...nella conduzione di uno studio che mira a stabilire una relazione causale

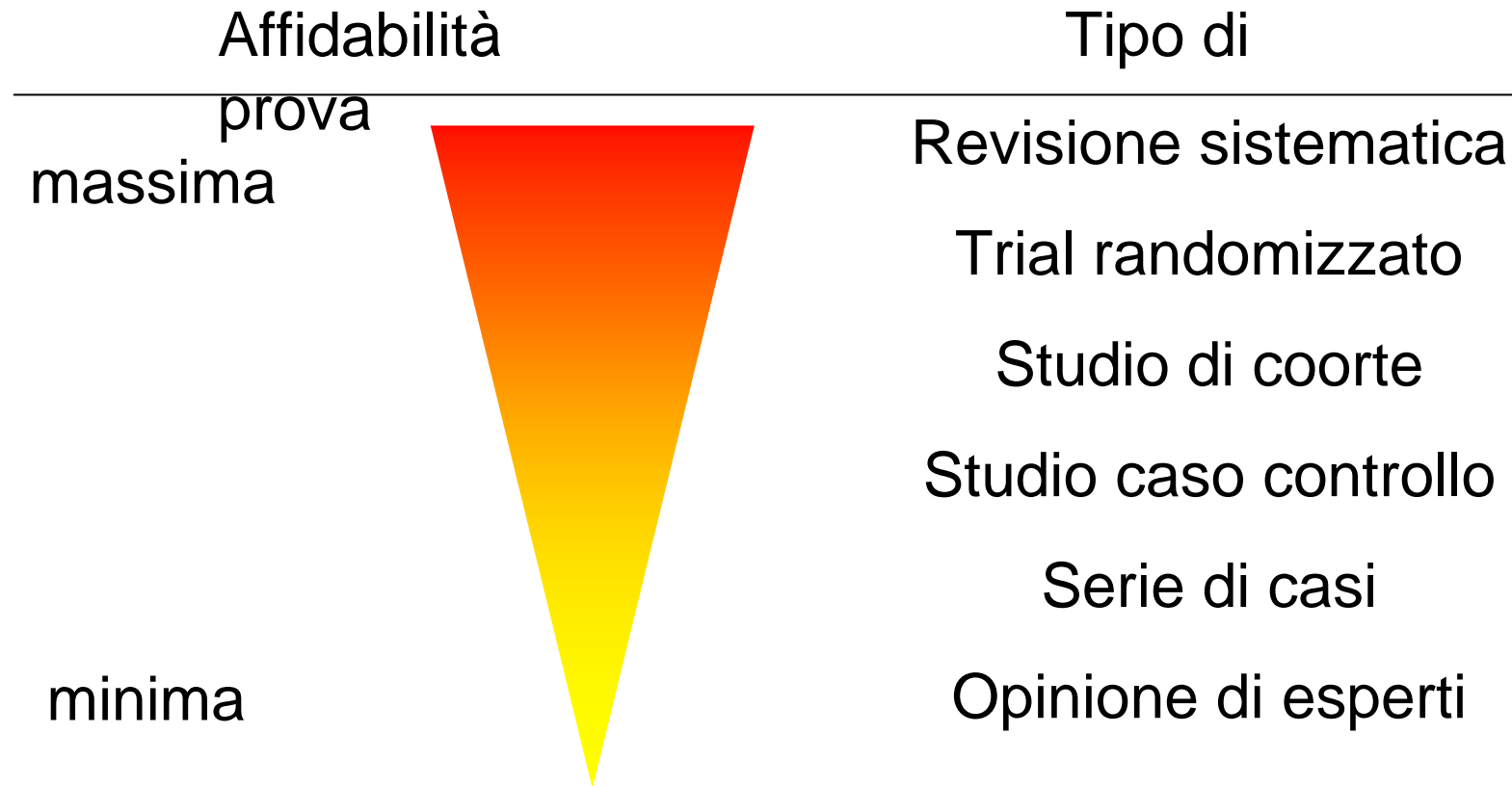
# *Disegno dell'osservazione*

← **Caso-controllo** →



→ **Coorte** →

# *Gerarchia delle prove di efficacia*



*Disegni di studio sperimentali e  
osservazionali per l'efficacia dei  
trattamenti*

Vantaggi e svantaggi

# *Disegni di studio*

Disegni di studio utili alla valutazione di efficacia di trattamenti

- Case report (rapporto su un caso)
- Case series (serie di case reports)
- Cross-Sectional Survey (studio trasversale/di prevalenza)
- Case-Control Study (studio caso-controllo)
- Cohort Study (studio di coorte)
- Randomised Controlled Trial (studio randomizzato e controllato)
- Crossover Design (studio di crossover)

# *Case report*

- Design:
  - a description of a singular case, evocative for new hypothesis on etiology of a disease, effectiveness of treatments, determinants of prognosis;
- Advantages:
  - for hypothesis generation;
  - description of very rare cases or conditions;
  - complex cases with many contemporary diseases
- Disadvantages:
  - generalizability;
  - inference;
  - informativeness.



# *Case series*

- Design:
  - a description of a series of cases, with similar conditions and outcomes, evocative for new hypothesis on etiology of a disease, effectiveness of treatments, determinants of prognosis;
- Advantages:
  - for hypothesis generation;
  - description of very rare cases or conditions;
  - complex cases with many contemporary diseases
- Disadvantages:
  - generalizability;
  - inference;
  - informativeness, even higher than case report;
  -

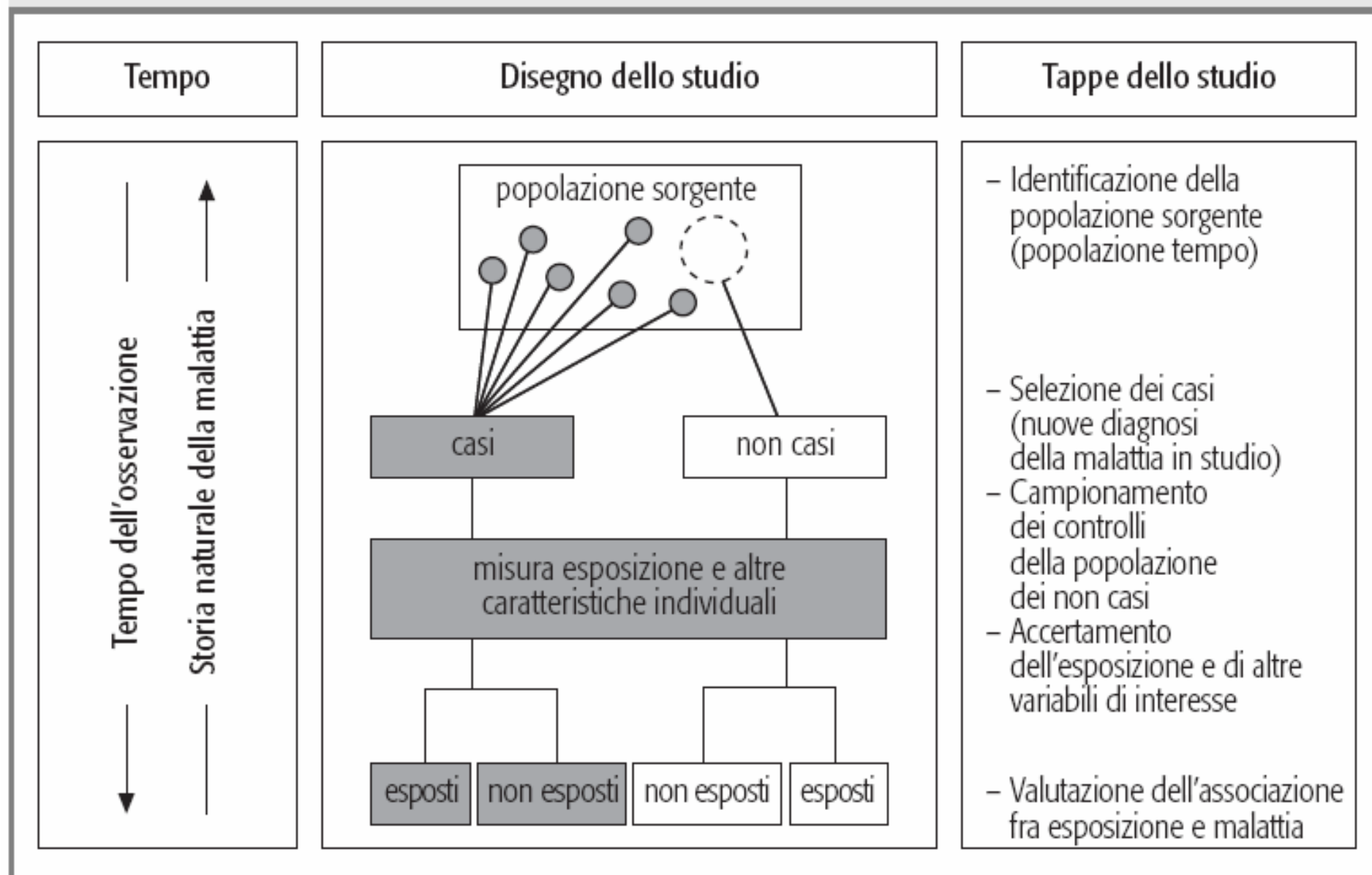
# *Cross-sectional survey*

- Design:
  - “instant” prevalence study aimed at measuring the frequency of a condition in a specified population
- Advantages:
  - cheap and simple;
  - ethically safe;
  - cheaper design for estimation of prevalence;
  - hypothesis generation;
- Disadvantages:
  - establishes association at most, not causality;
  - recall bias susceptibility;
  - confounders may be unequally distributed;
  - group sizes may be unequal.

# *Case-control design*

- Design:
  - retrospective exposures of all incident cases of a population are compared with those of a sample of non-cases (controls) in order to establish a relationship (RR)
- Advantages:
  - quick and cheap;
  - only feasible method for very rare disorders or those with long lag between exposure and outcome;
  - high validity for risk exposures;
  - ethical safe;
- Disadvantages:
  - reliance on recall or records to determine exposure status;
  - confounders;
  - selection of control groups is difficult;
  - potential bias: recall, selection.

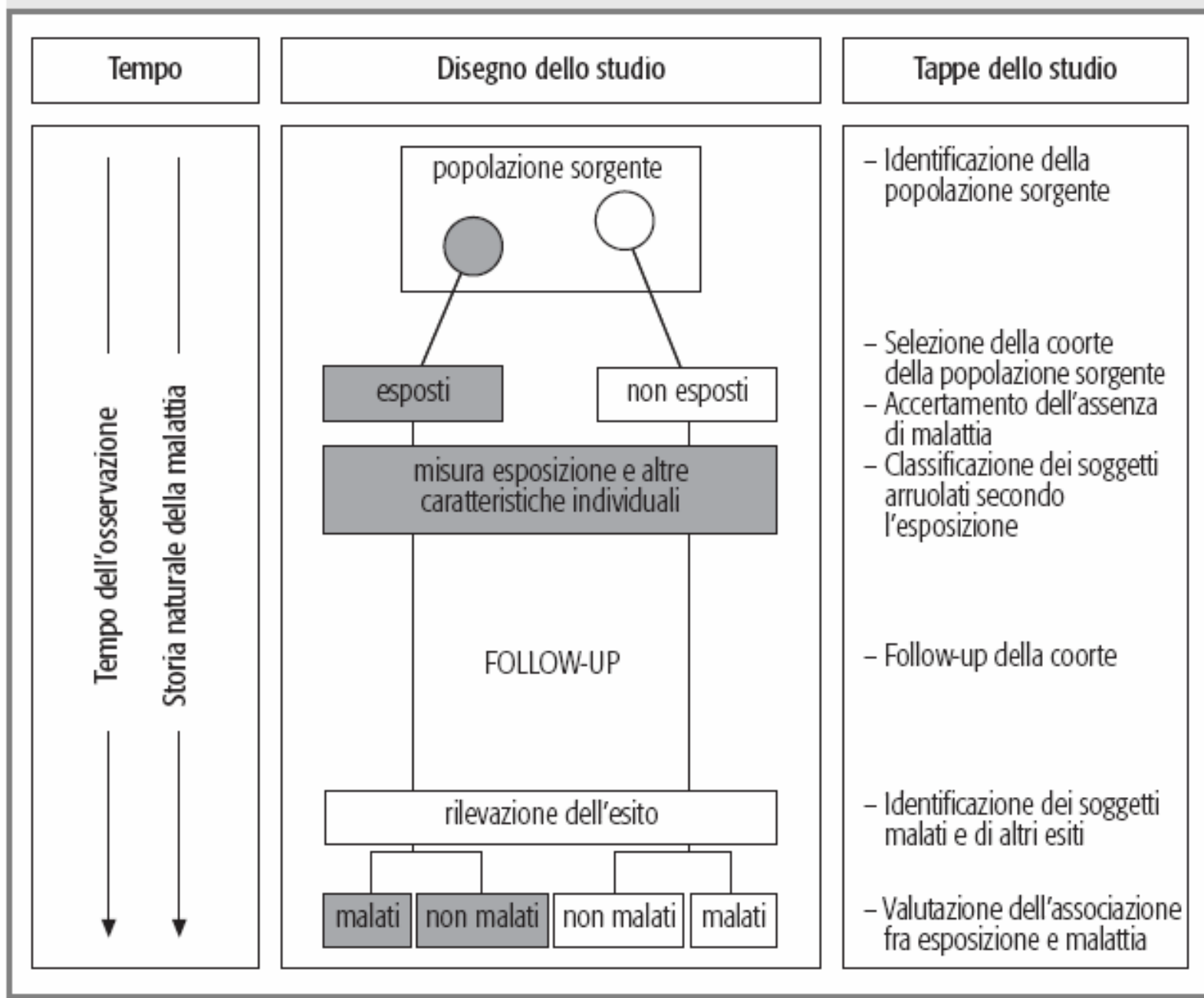
**Figura 9. Disegno di studio caso-controllo**



# *Cohort Study*

- Design:
  - unselected exposed subjects are followed-up to measure outcomes frequency, and compared to a comparable group of unexposed subjects
- Advantages:
  - ethically safe;
  - can establish timing and directionality of events;
  - eligibility criteria and outcome assessments can be standardised;
  - administratively easier and cheaper than RCT;
  - rare exposures;
- Disadvantages:
  - the controls may be difficult to identify;
  - exposure may be linked to a hidden confounder (randomisation not present);
  - blinding is difficult;
  - for rare disease, large sample sizes or long follow-up necessary.

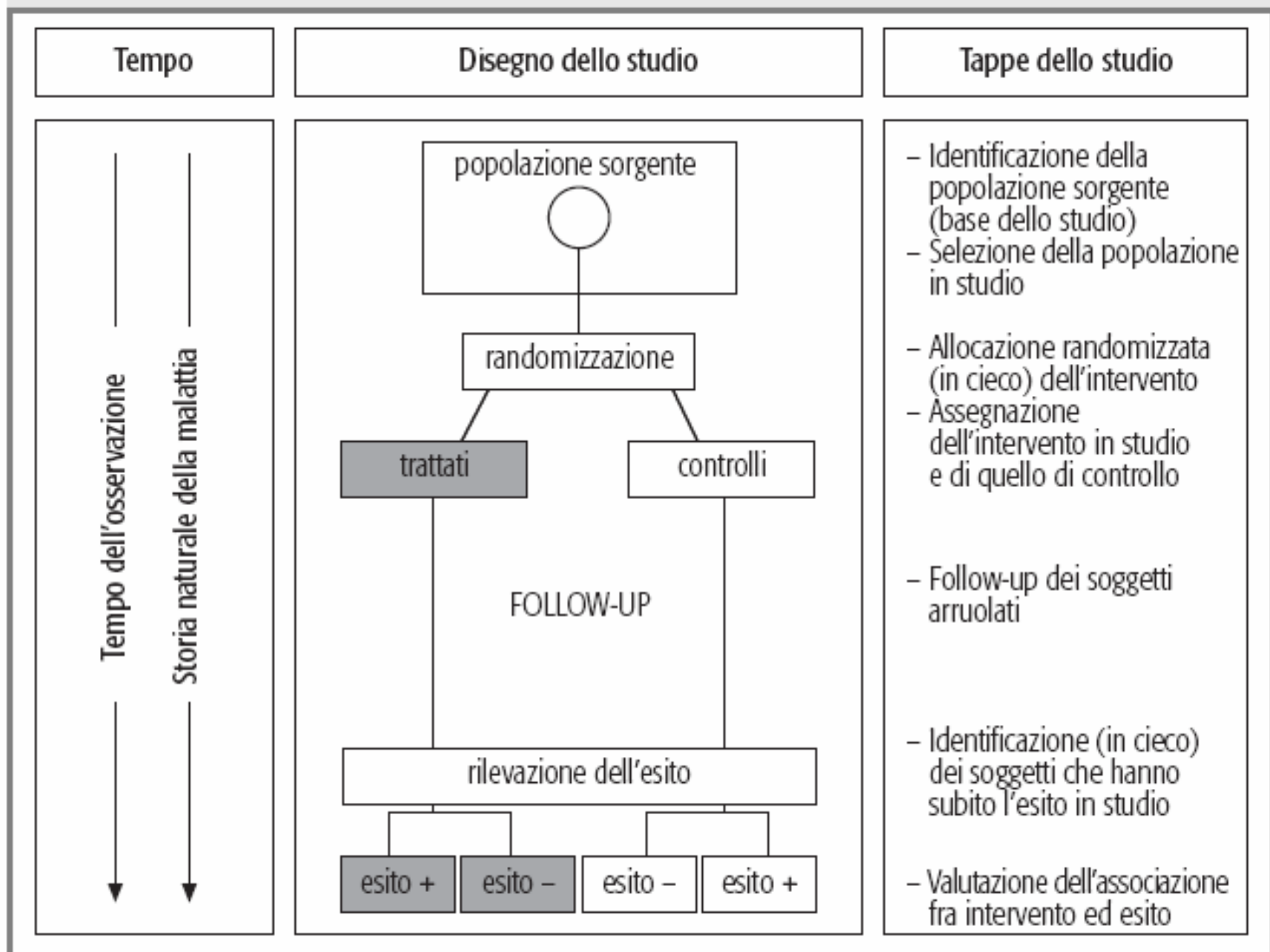
Figura 7. Disegno di studio di coorte



# *Randomised Controlled Trial*

- Design:
  - the study population is randomised and subjects are allocated to an experimental group or to a control group (placebo), and outcomes at follow-up are compared;
- Advantages:
  - unbiased distribution of confounders;
  - blinding more likely;
  - randomisation facilitates statistical analysis;
  - most valid study design for effectiveness evaluation;.
- Disadvantages:
  - expensive: time and money;
  - volunteer bias (generalisability);
  - ethically problematic at times.

**Figura 12. Disegno di studio randomizzato e controllato**





# *Crossover Design*

- Design:
  - the study population is randomised and subjects are allocated to an experimental group or to a control group (placebo) for a specific time period, after that groups crosses over. The outcomes of treatment periods are compared with outcomes of control periods.
- Advantages:
  - all subjects serve as own controls and error variance is reduced thus reducing sample size needed;
  - all subjects receive treatment (at least some of the time);
  - statistical tests assuming randomisation can be used;
  - blinding can be maintained;
- Disadvantages:
  - all subjects receive placebo or alternative treatment at some point;
  - washout period lengthy or unknown;
  - cannot be used for treatments with permanent effects.

# *Randomised Controlled Trial*

- Viene oggi considerato il Gold Standard della valutazione di efficacia di interventi (sanitari ma non solo)
- Perché è l'unico modello che permette il controllo totale del confondimento
- Si applica a valutazioni di efficacia di interventi diagnostici, di trattamento, di prevenzione e di riabilitazione

## *Sperimentazioni farmacologiche*

- **STUDI DI FASE I**: studi sulla sicurezza (atossicità) del farmaco. Studi su 20-80 volontari svolti sovente dalle case farmaceutiche. Studi sul meccanismo e biodisponibilità per stabilire i dosaggi terapeutici.
- **STUDI DI FASE II**: Valutazione clinica iniziale dell'effetto. Valuta il beneficio terapeutico. Non più di 100-200 volontari. Fase di blocco più frequente.
- **STUDI DI FASE III**: Valutazione completa dell'efficacia e sicurezza. Attraverso RCT confrontati con trattamenti già in commercio.
- **STUDI DI FASE IV**: Sorveglianza post-registrazione. Ricerca continua sugli effetti collaterali.

# *Studi di coorte*

## *Disegno dell'osservazione*

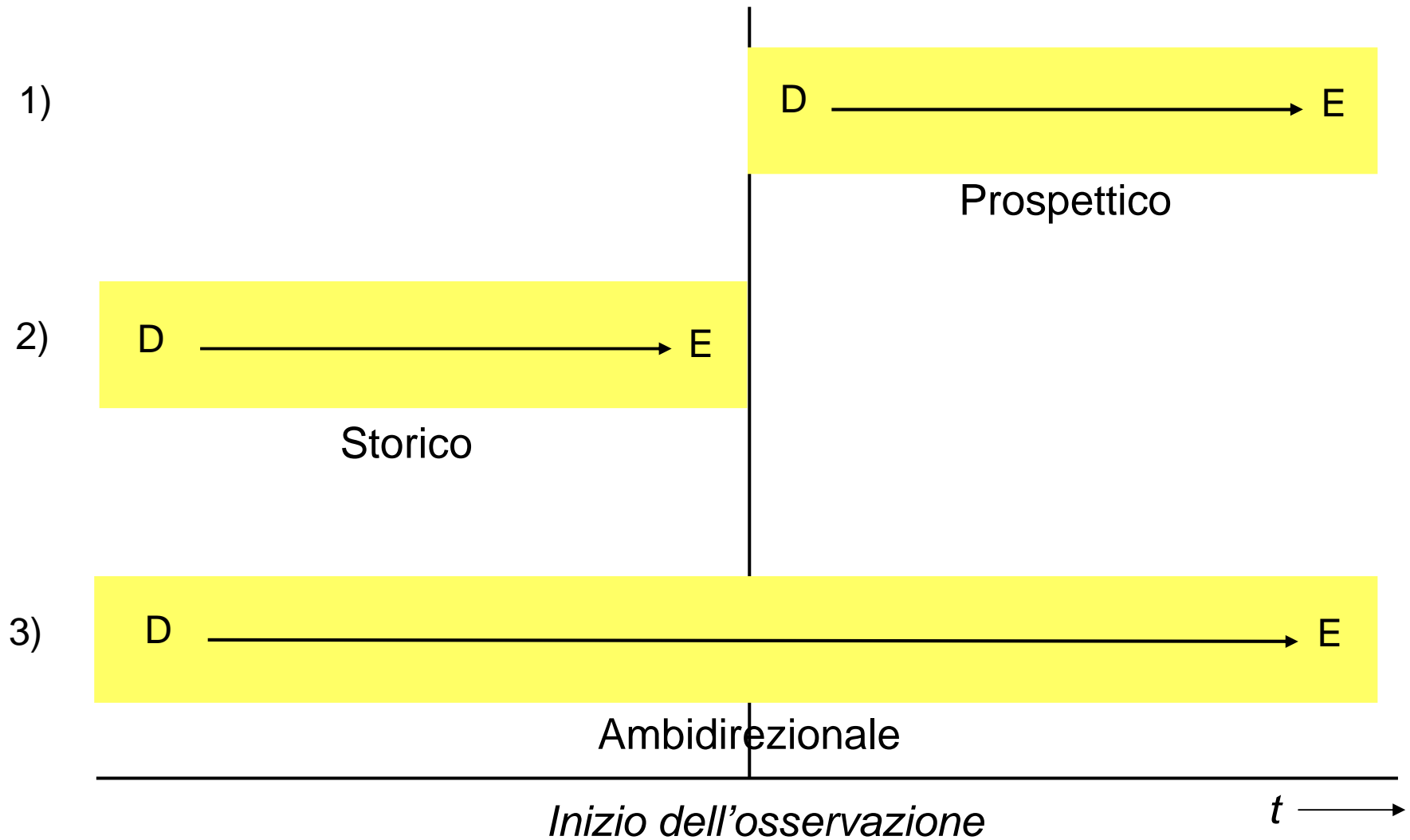
← **Caso-controllo** →



→ **Coorte** →

Sinonimi di studio di coorte: incidence, follow-up, prospective studies, longitudinal...

# *Disegno dell'osservazione rispetto al tempo*



# *Tipi di determinante*

*Caratteristica dello studio di coorte è la possibilità di investigare una esposizione alla volta (x braccio)*

- (esposizioni a fattori di rischio)
- Trattamenti
- Interventi preventivi
- Interventi educativi
- Test diagnostici
- ...

# Tipi di evento

*Caratteristica dello studio di coorte è la possibilità di investigare numerosi outcomes alla volta*

- Incidenza (transizioni)
  - nuova diagnosi di malattia
  - recidiva o metastasi
  - decesso
  - disabilità
  - ricovero ospedaliero
  - comportamento
  - ...
- Outcomes finali
- Outcomes intermedi
- Cambiamento di stato
  - valore biologico (p.e. pressione arteriosa)
  - punteggio di una scala
  - opinione
  - ...



## *Misure di outcome*

- Densità di incidenza (tassi)
- Incidenza cumulativa (rischi)
- Rischi relativi (e RRR)
- Risk differences (ARR)
- Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier)
- Hazard ratios (modelli multivariati)

# *Tipi di studio di coorte*

- Sperimentali
  - RCT
  - CCT
- Osservazionali (follow-up)
  - Prospettici con controlli interni
  - Prospettici con controlli esterni
  - Storici da cartelle cliniche
  - Prospettici con controlli storici
  - ...

# *Disegni di studio: coorti*

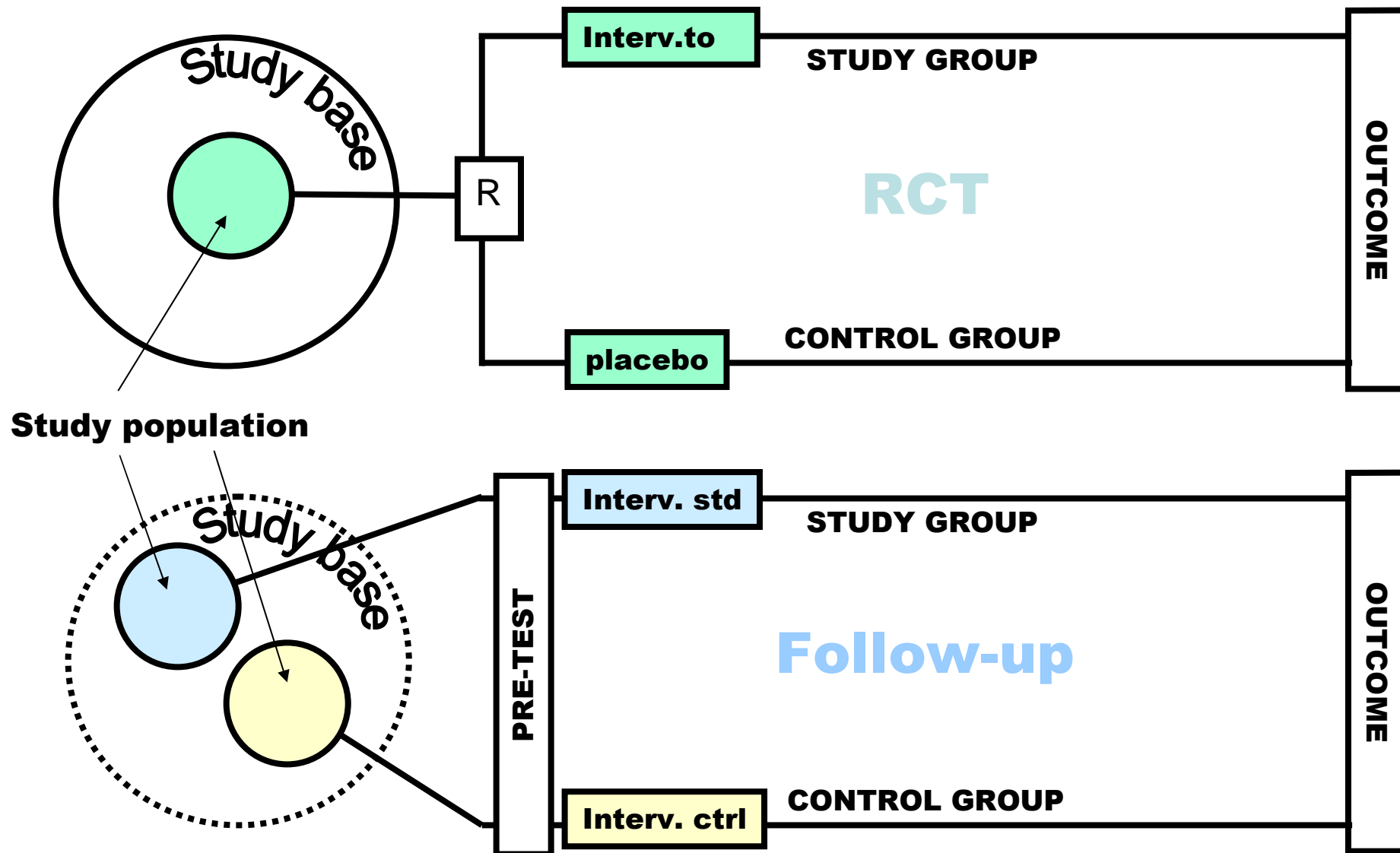
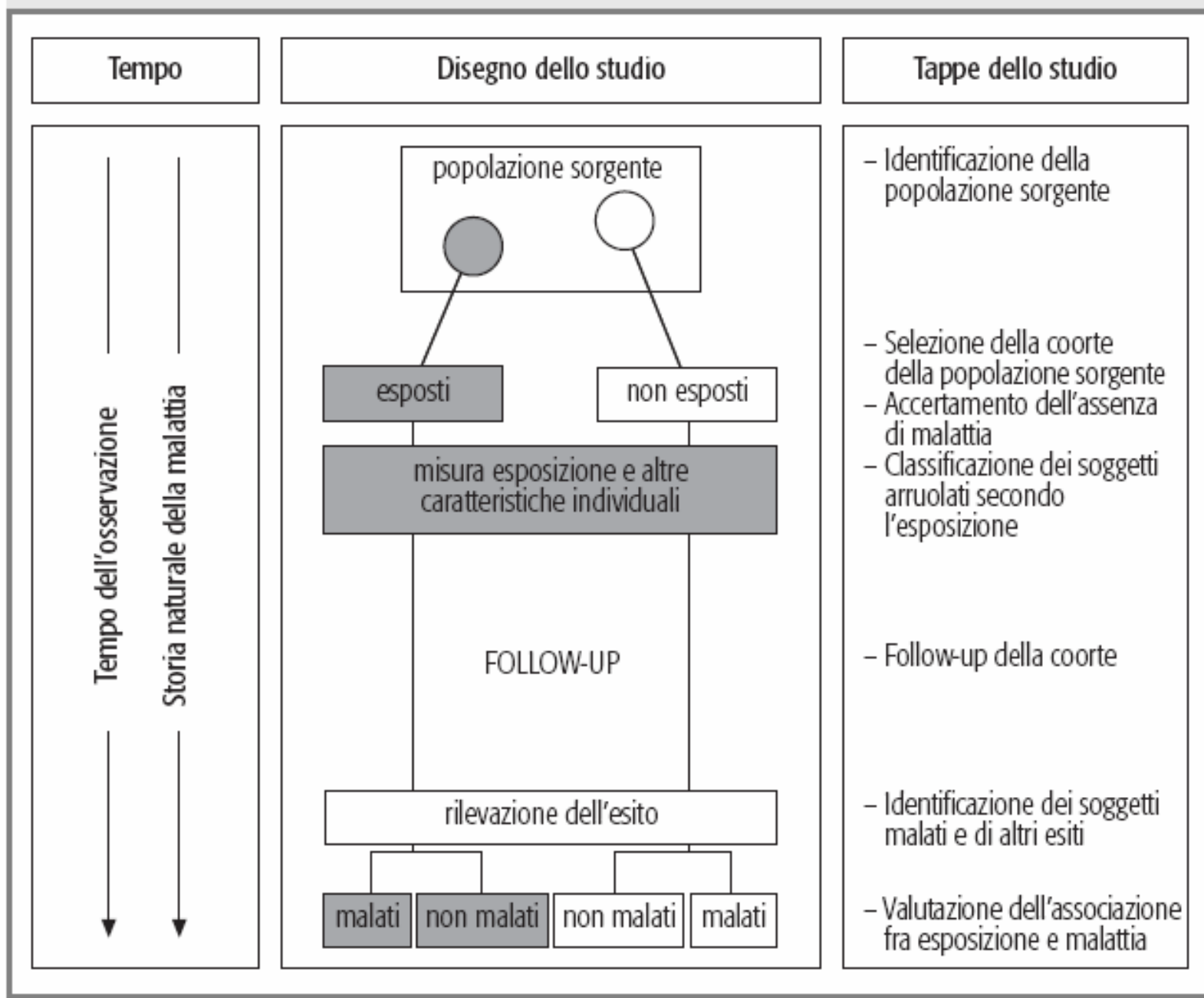


Figura 7. Disegno di studio di coorte



# *Bias degli studi di coorte*

1. Confounding (selection bias)
  - by indication (or contraindication)
  - prevention bias
2. Detection bias
  - differential detection of outcomes
3. Attrition bias

## *Fattore modificante*

- Fattore che è potenzialmente in grado di variare la forza del RR (ma non la direzione)
- Agisce modulando l'effetto del determinante
- Ad esempio l'uso di apparati protettivi per ridurre l'esposizione ad polveri nocive
- Ad esempio il genere nella relazione fra fattori dietetici e MCV
- Di solito è un fattore biologico (genere) o uno strumento di protezione (mascherina)

## *Bias degli studi di coorte*

1. Confounding (selection bias)
  - by indication (or contraindication)
  - prevention bias
2. Information bias (detection)
  - differential detection of outcomes (misclassification)
3. Attrition bias

## *Misclassificazione*

- Errore di classificazione di un soggetto arruolato in uno studio epidemiologico.
- Più frequente fra esposto e non esposto negli studi caso-controllo (misclassificazione dell'esposizione).
- Più frequente fra malato e non malato negli studi di coorte (misclassificazione della rilevazione dell'evento).



## *Misclassificazione non condizionale*

- L'errore si avvera in tutte le categorie in studio (casi e controlli, esposti e non esposti) e nella stessa dimensione
- Vi sarà una sottostima del RR (il RR tende a 1).
- Il massimo di misclassificazione (assegnazione casuale della categoria) produce un RR di 1.
- Esempi: strumenti di misura dell'esposizione poco validi.

## *Misclassificazione condizionale*

- L'errore si avvera solo in una delle due categorie in studio oppure è differenziale per le categorie, cioè più accentuato per casi o controlli o per esposti e non esposti.
- La misclassificazione condizionale produce normalmente un aumento del RR (aumenta la distanza dall'unità), ma potrebbe provocare anche un effetto opposto. In ogni caso è difficilmente stimabile la direzione della distorsione.
- Esempi: recall bias negli studi caso-controllo. Assenza di blinding negli studi di coorte.

REALTA'

	E+	E-	
M+	60	900	960
M-	240	6100	6340
	300	7000	7300
RR=	1.6		

SOGGETTI E+

STRUMENTO

	VERITA'		
	M+	M-	
M+	60	48	108
M-	0	192	192
	60	240	300
<i>P</i>	<i>0.20 Sens</i>		<i>1.00</i>
<i>n</i>	<i>300 Spec</i>		<i>0.80</i>

VALIDITA' DELLO STRUMENTO

SOGGETTI E-

STRUMENTO

	VERITA'		
	M+	M-	
M+	900	1220	2120
M-	0	4880	4880
	900	6100	7000
<i>P</i>	<i>0.13 Sens</i>		<i>1.00</i>
<i>n</i>	<i>7000 Spec</i>		<i>0.80</i>

RICERCA

	E+	E-	
M+	108	2120	2228
M-	192	4880	5072
	300	7000	7300
RR=	1.2		

Studi di coorte  
 misclassificazione dell'evento  
 non condizionale  
 difetto di specificità

# Studi di coorte

misclassificazione dell'evento  
 non condizionale  
 difetto di sensibilità

## VALIDITA' DELLO STRUMENTO

	E+	E-	
M+	60	900	960
M-	240	6100	6340
	300	7000	7300
RR=	1.6		

### SOGGETTI E+

#### STRUMENTO

	VERITA'		
	M+	M-	
M+	48	0	48
M-	12	240	252
	60	240	300
<i>P</i>	0.20 Sens		0.80
<i>n</i>	300 Spec		1.00

### SOGGETTI E-

#### STRUMENTO

	VERITA'		
	M+	M-	
M+	720	0	720
M-	180	6100	6280
	900	6100	7000
<i>P</i>	0.13 Sens		0.80
<i>n</i>	7000 Spec		1.00

## RICERCA

	E+	E-	
M+	48	720	768
M-	252	6280	6532
	300	7000	7300
RR=	1.6		

# Studi di coorte

## misclassificazione dell'evento condizionale

REALTA'

	E+	E-	
M+	60	900	960
M-	240	6100	6340
	300	7000	7300
RR=	1.6		

SOGGETTI E+

STRUMENTO

	VERITA'		
	M+	M-	
M+	57	72	129
M-	3	168	171
	60	240	300
<i>P</i>	0.20 Sens		0.95
<i>n</i>	300 Spec		0.70

VALIDITA' DELLO STRUMENTO

SOGGETTI E-

STRUMENTO

	VERITA'		
	M+	M-	
M+	630	305	935
M-	270	5795	6065
	900	6100	7000
<i>P</i>	0.13 Sens		0.70
<i>n</i>	7000 Spec		0.95

RICERCA

	E+	E-	
M+	129	935	1064
M-	171	6065	6236
	300	7000	7300
RR=	3.2		

# Studi caso-controllo misclassificazione dell'esposizione condizionale

REALTA'

	E+	E-	
M+	120	180	300
M-	270	630	900
	390	810	1200
OR=	1.6		

SOGGETTI M+

STRUMENTO

		VERITA'		
		E+	E-	
E+		108	90	198
E-		12	90	102
		120	180	300
<i>P</i>		0.40	<i>Sens</i>	0.90
<i>n</i>		300	<i>Spec</i>	0.50

VALIDITA' DELLO STRUMENTO

SOGGETTI M-

STRUMENTO

		VERITA'		
		E+	E-	
E+		135	63	198
E-		135	567	702
		270	630	900
<i>P</i>		0.30	<i>Sens</i>	0.50
<i>n</i>		900	<i>Spec</i>	0.90

RICERCA

	E+	E-	
M+	198	102	300
M-	198	702	900
	396	804	1200
OR=	6.9		

REALTA'

	E+	E-	
M+	120	180	300
M-	270	630	900
	390	810	1200
OR=	1.6		

SOGGETTI M+

STRUMENTO

		VERITA'		
		E+	E-	
E+		72	72	144
E-		48	108	156
		120	180	300
<i>P</i>		0.40 Sens		0.60
<i>n</i>		300 Spec		0.60

VALIDITA' DELLO STRUMENTO

SOGGETTI M-

STRUMENTO

		VERITA'		
		E+	E-	
E+		162	252	414
E-		108	378	486
		270	630	900
<i>P</i>		0.30 Sens		0.60
<i>n</i>		900 Spec		0.60

RICERCA

	E+	E-	
M+	144	156	300
M-	414	486	900
	558	642	1200
OR=	1.1		

Studi caso-controllo  
 misclassificazione dell'esposizione  
 non condizionale

## *Controllo dell'information bias*

- Negli studi di valutazione di efficacia il controllo dell'information bias è garantito dal:
  - Scelta di outcomes “hard”
  - la cecità dell'osservatore



# *Bias degli studi di coorte*

1. Confounding (selection bias)
  - by indication (or contraindication)
  - prevention bias
2. Detection bias
  - differential detection of outcomes
3. Attrition bias

# *Attrition bias*

- La perdita di soggetti al follow-up può condurre a:
  1. Perdita di potenza se non è associata né all'esposizione né all'outcome
  2. Sottostima (non importante) della forza dell'associazione se è associata all'outcome e non all'esposizione
  3. Bias nella stima dell'associazione se associata sia all'esposizione che all'outcome

# *Effetti dell'attrition (i)*

1) Attrition non associata né a esposizione né a evento

	Verità	
	Trat	Ctrl
E+	50	100
E-	950	900
tot	1000	1000

	Trat	Ctrl
	0.9	0.9
	0.9	0.9

	Risultati	
	Trat	Ctrl
E+	45	90
E-	855	810
tot	900	900

R	0.05	0.1
RR	0.5	

R	0.05	0.1
RR	0.5	

## *Effetti dell'attrition (ii)*

2) Attrition associata a evento

	Verità	
	Trat	Ctrl
E+	50	100
E-	950	900
tot	1000	1000

	Trat	Ctrl
	0.6	1
	0.6	1

	Risultati	
	Trat	Ctrl
E+	30	100
E-	570	900
tot	600	1000

R            0.05      0.10  
RR          0.50

R            0.05      0.10  
RR          0.50

## *Effetti dell'attrition (iii)*

### 3) Attrition associata a esposizione

	Verità	
	Trat	Ctrl
E+	50	100
E-	950	900
tot	1000	1000

Trat	Ctrl
0.6	0.6
1	1

	Risultati	
	Trat	Ctrl
E+	30	60
E-	950	900
tot	980	960

R	0.05	0.10
RR	0.50	

R	0.03	0.06
RR	0.49	

## *Effetti dell'attrition (iv)*

4) Attrition associata sia a evento che a esposizione

Verità		
	Trat	Ctrl
E+	50	100
E-	950	900
tot	1000	1000

Trat	Ctrl
0.6	1
1	0.6

Risultati		
	Trat	Ctrl
E+	30	100
E-	950	540
tot	980	640

R	0.05	0.10
RR	0.50	

R	0.03	0.16
RR	0.20	

## *Controllo dell'attrition*

- *Intention-to-treat analysis*: vengono considerati trattati anche i soggetti che hanno abbandonato il trattamento prima del suo termine (opposto a *per protocol analysis*)
- Analisi di sensibilità (*sensitivity analysis*): i persi al follow-up vengono inclusi nell'analisi con il peggiore outcome

*Elementi da isolare negli articoli per identificare il disegno dello studio*

- **1) popolazione base:** (es: eroinomani in carico, in trattamento sostitutivo...)
  - criteri di selezione
  - generalizzabilità
- **2) popolazione in studio:** (es: tutti i presi in carico del mese di gennaio..)
  - fattori di selezione
- **3) gruppi in studio:** (gruppo di intervento, trattati con farmaco X...)
  - metodi di selezione: random/non random
- **4) popolazione effettivamente esposta agli interventi:**
  - intention to treat



## *Conclusioni (I)*

- Gli studi osservazionali sono maggiormente suscettibili di bias rispetto a quelli sperimentali
- Gli studi di coorte ‘ben disegnati’ garantiscono però un’elevata validità
- anche se sono documentati casi di confondimento residuo anche dopo accurato aggiustamento (HRT)

## *Conclusioni (II)*

### *Quando usare l'evidenza da coorti?*

- RR fra i trattati inferiore a 0.3 (p.e. antibiotici e polmonite)
- per lo studio di eventi rari o con lunga latenza (p.e. side effects, valutazione di interventi di prevenzione di eventi rari), quando RCT di grandi dimensioni sono improponibili
- nei casi di riluttanza da parte di clinici o pazienti qualora la partecipazione sia essenziale (p.e. psicoterapia)
- per ragioni etiche (p.e. trattamenti in uso ma privi di valutazione come metadone)

## *Valutazione di qualità di uno studio di coorte*

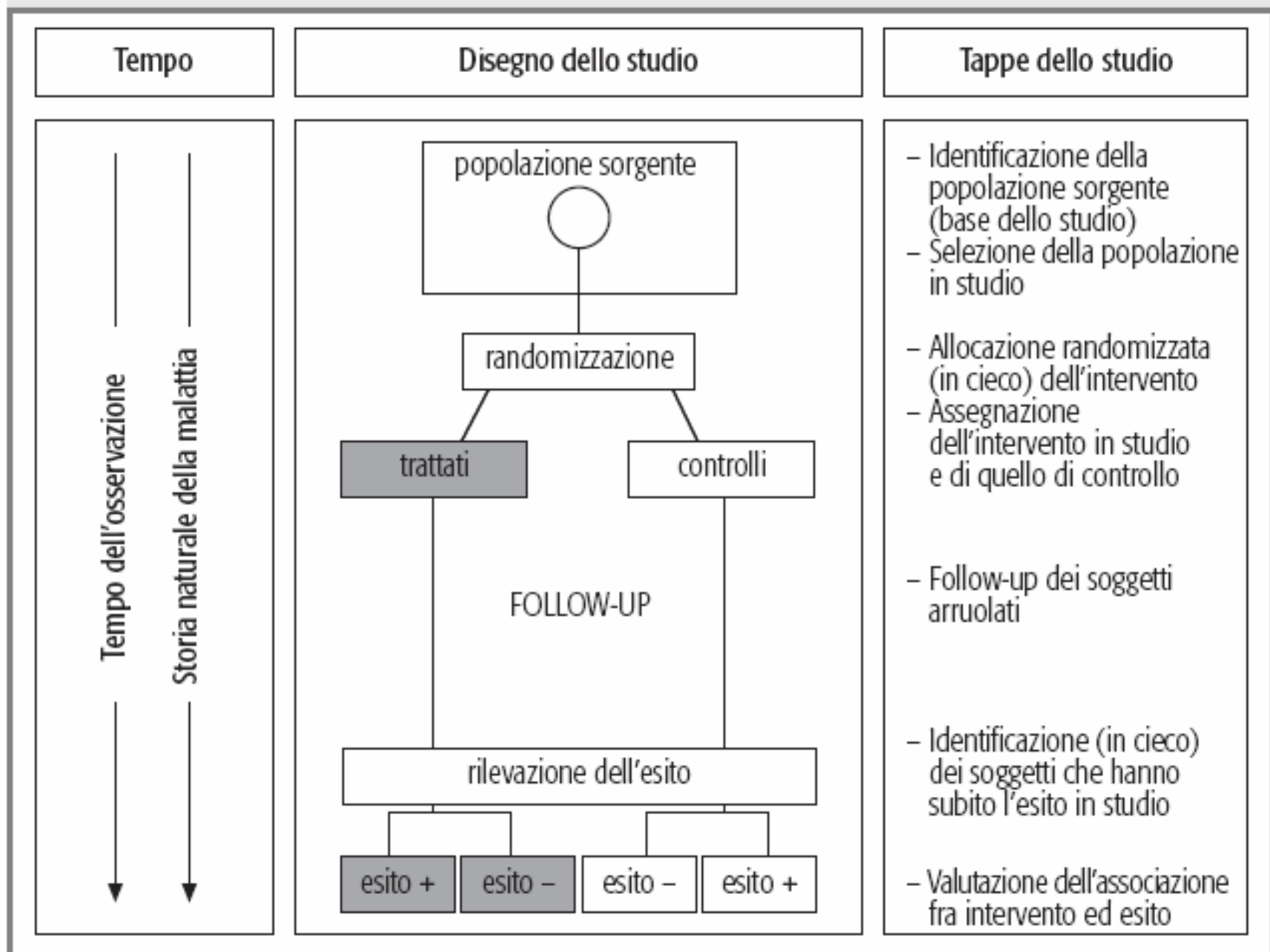
- 1) study base:
  - è chiaramente definita?
- 2) identificazione degli esposti
  - provengono dalla study base?
  - i criteri di misura dell'esposizione sono validi?
- 3) identificazione dei non esposti
  - provengono dalla study base?
  - fanno parte della coorte?
- 4) la misura dell'evento è valida?
  - accurata, precisa?
  - c'è sospetto di misclassificazione?
- 5) accuratezza nella identificazione dei confondenti
  - vi sono confondenti non considerati?
- 6) validità nella misura dei confondenti
  - i confondenti sono misurati con adeguata validità?
- 7) il confondimento è stato controllato adeguatamente?
  - quale metodo è stato utilizzato?
- 8) quanti sono i persi al follow-up?
  - c'è possibilità di attrition bias?

# *Randomised Controlled Trial*

# *Randomised Controlled Trial*

- Design:
  - the study population is randomised and subjects are allocated to an experimental group or to a control group (placebo), and outcomes at follow-up are compared;
- Advantages:
  - unbiased distribution of confounders;
  - blinding more likely;
  - randomisation facilitates statistical analysis;
  - most valid study design for effectiveness evaluation;.
- Disadvantages:
  - expensive: time and money;
  - volunteer bias (generalisability);
  - ethically problematic at times.

**Figura 12. Disegno di studio randomizzato e controllato**



# *Validità interna di un RCT*

- selection bias
- performance bias
- detection bias
- attrition bias

(evitabili con un disegno adeguato, una corretta conduzione ed analisi)

# *Selection bias*

- Si verifica quando i pazienti nei due gruppi presentano differenze significative per alcune variabili di confondimento: esempio la prognosi.
- Si evita conducendo una corretta **randomizzazione**



# *Randomizzazione*

1. Generazione delle sequenze di numeri casuali per attribuire l'allocazione
2. Allocation concealment o nascondimento dell'allocazione

# *Sequenze di randomizzazione*

- Adeguate: se imprevedibili
  - Generazione al pc random
  - Tavola dei numeri casuali
  - Lancio della moneta
  - Estrazione di numeri da un'urna
- Inadeguate: se prevedibili
  - Numero di cartella
  - Data di nascita
  - Data di ammissione
  - Alternanza

# *Allocation concealment*

- ADEGUATO: se pazienti e ricercatore non possono prevedere l'assegnazione
  - Farmaci pre-preparati e codificati a priori da una farmacia indipendente
  - Randomizzazione centrale
  - Confezioni numerate e opache
- INADEGUATO: se pazienti e ricercatore possono prevedere l'assegnazione che si verificherà:
  - Randomizzazione del curante di fronte al paziente
  - Confezioni trasparenti

# Methods of Random Allocation

---

- **Simple randomization**: each study participant is randomly allocated to a study arm with no previous organization of the samples.

Study arms should be as **balanced** as possible in order to be comparable.

- **Randomization in strata**: participants are subdivided according to one or more characteristics of interest (e.g. gender) and then randomized separately in each stratum, in order to have enough (say) men and women in each study arm.
- **Randomization in blocks**: participants are randomized in series of individuals (blocks) in order to have the same number of individuals in each study arm.
- **Randomization in clusters**: in some cases it is more convenient to have groups (clusters) of individuals as experimental units rather than individuals themselves, e.g. (GP's practice, rather than each GP's patient).
- **Systematic sampling**: it is **not** a method of randomization, since the allocation rule can be discovered and manipulated

# *Performance bias*

- Si verifica quando i due gruppi, a parte il trattamento, ricevono altri interventi terapeutici in modo sbilanciato
- Si evita mediante la **cecità** del medico e del paziente (doppio cieco)

## *Detection bias*

- Si verifica quando la valutazione degli outcome è influenzata dalla conoscenza dell'assegnazione del paziente.
- Si evita mediante il **triplo cieco**

# *Attrition bias*

- Deriva dall'esclusione dei pazienti dallo studio dovuta a:
  - **violazioni del protocollo:** violazione dei criteri di inclusione o non compliance al trattamento
  - **perdite al follow up:** rifiuto del paziente (drop out), interruzione concordata, o perso realmente
- si evita con **analisi Intention to Treat (ITT)**

# *Analisi ITT*

- Conserva nell'analisi tutti i pazienti, anche se hanno interrotto il trattamento o sono stati persi al follow-up; per questo occorre registrare tutti i dati, anche dei persi
- se questo non è possibile, analisi di sensibilità (Last Observation Carried Forward, Best and Worst analysis)
- Opposto: *Analisi Per Protocol*



# ***Trial design options***

---

- **Parallel groups**: the two groups of patients are studied concurrently.
- **Cross-over**: each patient receives both treatments in sequence (the patient is his own control). The order in which the treatments is given is randomized.
- **Sequential**: the data are analyzed after each patient's results are available, parallel groups are studied and the trial continues until either there is a clear benefit of one treatment or it is clear that no difference is likely to emerge.
- **Factorial**: several factors are compared at the same time

# *Crossover design*

- Design:
  - the study population is randomised and subjects are allocated to an experimental group or to a control group (placebo) for a specific time period, after that groups crosses over. The outcomes of treatment periods are compared with outcomes of control periods.
- Advantages:
  - all subjects serve as own controls and error variance is reduced thus reducing sample size needed;
  - all subjects receive treatment (at least some of the time);
  - statistical tests assuming randomisation can be used;
  - blinding can be maintained;
- Disadvantages:
  - all subjects receive placebo or alternative treatment at some point;
  - washout period lengthy or unknown;
  - cannot be used for treatments with permanent effects (only carry over)
  - Exclusion of patients that do not complete a treatment.

# *Factorial design*

- Design:
  - when two or more conditions have to be compared with controls and there is an interest in studying the combined effect between conditions.
  - **A vs B vs AB vs Ctrl**
  - **A vs B vs C vs AB vs BC vs AC vs ABC vs Ctrl**
- Advantages:
  - Statistical power (the control group works for 3 or more different intervention groups)
  - Interaction between factors

## *Sequential design*

Studio in cui si interrompe l'arruolamento nel momento in cui i dati ottenuti dimostrino un'evidenza statistica a favore del trattamento.

Ogni volta che si verifica un evento, si valuta se si è ottenuta una differenza tra i gruppi in trattamento, in modo da interrompere lo studio (es: chemioembolizzazione con lipiodol per epatoca inoperabile)

# ***How many participants ?***

---

How many participants should be enrolled in order to answer the research question?

- If the study is **too large**, too many people are exposed unnecessarily to the experimental treatment.
- If the study is **too small**, the chances of finding a significant difference between the effect of the experimental and control treatment is too small.

Therefore it is necessary to estimate **how many participants** are needed to answer the research question.

# ***Statistical Power and Study Size***

---

Four pieces of information are necessary to estimate the study size:

- The disease rate in the non-exposed group in a cohort study or the exposure prevalence of the controls in a case-control study.
- The expected relative risk under the alternative hypothesis.
- The desired significance level (the probability of concluding that there is evidence of an effect, when in fact none exists).
- The desired power (the probability that the null hypothesis will be correctly rejected i.e. rejected when there is indeed a real difference or association).

## Analisi di un RCT: outcome categorici

		trattamento	
		+	-
evento cardiaco	+	56	84
	-	1995	1946
		2051	2030

### Rischio fra i trattati

$$a/(a+c)$$

*Probabilità che l'outcome si verifichi tra i soggetti del gruppo in trattamento*

$$56/2051$$

$$0.027 \quad 2.7\%$$

### Rischio fra i non trattati

$$b/(b+d)$$

*Probabilità che l'outcome si verifichi tra i soggetti del gruppo di controllo*

$$84/2030$$

$$0.041 \quad 4.1\%$$

**Rischio relativo (RR)**

$$\frac{a / (a + c)}{b / (b + d)}$$

*Rapporto tra i rischi dei trattati e dei non trattati*

0.027/0.041

0.660 0.66

---

**Odds ratio (OR)**

$$(a*d)/(b*c)$$

*Approssimazione del RR in situazioni in cui non sia disponibile un denominatore del rischio fra i non esposti*

(56\*1946)/(84\*1995)

0.650 0.65

---

**Relative risk reduction**

$$1-RR$$

*Riduzione del rischio relativo di verificarsi dell'outcome provocata dal trattamento*

1-0.660

0.340 0.34



---

**Absolute risk reduction**

$$(b/(b+d))-(a/(a+c))$$

*Riduzione assoluta della  
probabilità del verificarsi  
dell'outcome provocata dal  
trattamento*

$$0.041-0.027$$

$$0.014 \quad 1.4\%$$

---

**Nb needed to treat**

$$\frac{1}{(b / (b + d)) - (a / (a + c))}$$

Numero di soggetti che devono  
essere trattati per evitare il  
verificarsi dell'outcome in un  
soggetto

$$1/0.014$$

$$71.05 \quad 71$$

---

## *Analisi di un RCT: outcome continui*

	trattamento	
	+	-
media	M1	M2
dev std	SD1	SD2
N	N1	N2
<b>Differenze tra medie</b>		<b>M2-M1</b>
<b>Differenza standardizzata tra medie</b>		<b>M1-M2/SD2</b>

# *Quality appraisal*

- Internal validity (validità interna)
  - E' la combinazione di
    - accuracy (accuratezza): assenza di bias
    - precision (precisione): stabilità statistica del risultato
- External validity (validità esterna)
  - È la misura della generalizzabilità dei risultati che dipende
    - Dalle caratteristiche della popolazione in studio in relazione a quella a cui si vuole applicare i risultati
    - Dalle caratteristiche del contesto

# **Critical Appraisal Skills Programme (CASP)**

Three broad issues need to be considered when appraising the report of a randomised controlled trial:

- **Is the trial valid?**
- **What are the results?**
- **Will the results help locally?**

# *Internal validity*

## **Critical Appraisal Skills Programme (CASP)**

### **Screening Questions**

- Did the study ask a clearly focused question?
- Was this a randomised controlled trial (RCT) and was it appropriately so?

### **Detailed questions**

- **Were participants appropriately allocated to intervention and control groups?**
  - proper randomisation
  - allocation concealment
- **Were participants, staff and study personnel ‘blind’ to participants’ study group?**
  - **Appropriate placebo**
  - **Blinded outcome evaluation**
- **Were all of the participants who entered the trial accounted for at its conclusion?**
  - if all participants were followed up in each study group (was there loss-to-follow-up?)
  - if all the participants’ outcomes were analysed by the groups to which they were originally allocated (intention-to-treat analysis)
- **Were the participants in all groups followed up and data collected in the same way? (differential attrition bias)**
- **Did the study have enough participants to minimise the play of chance? random bias**
- **How are the results presented and what is the main result?**
- **How precise are these results?**
- **Were all important outcomes considered so the results can be applied?**

# *External validity*

- **Were all important outcomes considered so the results can be applied?**
  - *the people included in the trial could be different from your population in ways that would produce different results*
  - *your local setting differs much from that of the trial*
  - *you can provide the same treatment in your setting*
  - *Consider outcomes from the point of view of the:*
    - *individual*
    - *policy maker and professionals*
    - *family/carers*
    - *wider community*
  - *Consider whether:*
    - *any benefit reported outweighs any harm and/or cost. If this information is not reported can it be filled in from elsewhere?*
    - *policy or practice should change as a result of the evidence contained in this trial*

## *Altri disegni di studio*

- Qualora l'esposizione da valutare non possa essere assegnata in modo random
  - Campagne di mass media
  - Legge o altra normativa
- non esisteranno controlli non esposti
- Non si possono fare studi controllati a livello individuale: Before & After, Interrupted time series