



Regione Siciliana  
**Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione  
Garibaldi – San Luigi-S. Currò – Ascoli Tomaselli**  
Catania

# **GLOSSARIO**

**PER I COMITATI ETICI**

**Aiuto-sperimentatore:** ogni singolo membro (ad esempio: associato, interno, ricercatore) di un team di ricerca clinica, che viene designato e supervisionato dallo sperimentatore, presso il centro di sperimentazione, per eseguire procedure di rilevanza critica per la sperimentazione e/o per prendere decisioni importanti in relazione alla sperimentazione.

**Analisi ad interim (interim analysis):** analisi statistica, distinta da quella finale, che viene effettuata mentre uno studio è ancora in corso al fine di monitorarne i dati di efficacia e fattibilità ed eventualmente interromperlo precocemente sulla base di regole predefinite, nel caso uno dei due trattamenti si sia dimostrato chiaramente inferiore o chiaramente superiore.

**Analisi della covarianza (ANCOVA):** approccio statistico, estensione dell'ANOVA, che confronta le medie di una variabile continua con distribuzione normale in due o più gruppi di soggetti.

**Analisi della varianza (ANOVA):** approccio statistico che confronta le medie di una variabile continua con distribuzione normale in due o più gruppi di soggetti e che quindi generalizza il test t di Student. Può essere per dati appaiati o per dati non appaiati (indipendenti).

**Analisi di regressione:** approccio statistico che ha l'obiettivo di ottenere una stima dell'entità dell'effetto di predizione di una o più variabili indipendenti (o esplicative) sulla variabile dipendente.

**Analisi di regressione:** è una tecnica statistica che studia l'eventuale presenza di una relazione tra una variabile definita a priori (variabile dipendente y) e una variabile indipendente o predittiva x (regressione lineare semplice). Il risultato dell'analisi di regressione esprime la dipendenza funzionale tra le variabili, sotto forma di relazioni.

**Analisi multivariata:** approccio che consente di valutare l'effetto simultaneo e al netto delle reciproche interferenze di un insieme di variabili (indipendenti) su una variabile di interesse (dipendente).

**Analisi per intenzione al trattamento (“Intention to treat”):** approccio all'analisi dei dati secondo cui vengono inclusi tutti i soggetti randomizzati, nel braccio assegnato alla randomizzazione, indipendentemente dal fatto che abbiano o meno soddisfatto i criteri di eleggibilità, assunto il farmaco ed effettuato quanto previsto dal protocollo. È riconosciuta come gold standard nell'ambito degli studi clinici randomizzati (RCT) in quanto, a differenza dell'analisi per protocollo, evita che l'esclusione selettiva dei pazienti introduca errori sistematici.

**Aumento del rischio assoluto:** in uno studio, l'aumento del rischio assoluto (o aumento assoluto del rischio) rappresenta la differenza del rischio assoluto fra gruppo sperimentale e gruppo di controllo. Questa misura è impiegata quando il rischio nel gruppo sperimentale è superiore al

rischio nel gruppo di controllo e viene calcolata sottraendo il rischio assoluto nel gruppo di controllo dal rischio assoluto nel gruppo sperimentale.

**Aumento del rischio relativo:** l'aumento del rischio relativo (o aumento relativo del rischio) è l'incremento proporzionale del rischio tra i soggetti che fanno parte del gruppo sperimentale rispetto a quello presente tra i soggetti del gruppo di controllo.

**Bias:** (traducibile come "distorsione") è un errore sistematico presente in uno studio; tale errore si ripercuote sui risultati, determinando uno scarto tra i risultati ottenuti e quelli che si sarebbero dovuti ottenere in assenza di *bias*. Il *bias* è frutto del confondimento (che si verifica quando è presente un fattore estraneo, di confondimento appunto, che è associato sia all'esposizione-trattamento sia all'esito). Vi sono molte possibili classificazioni dei *bias*, ma le categorie più importanti sono: a) *bias di selezione*, che si verifica se il campione indagato è stato scelto e assemblato in modo errato, con differenze sistematiche nell'arruolamento (non comparabilità delle popolazioni); b) *performance bias*, dovuto alle differenze sistematiche nella somministrazione degli interventi, trattamenti o esposizioni (non comparabilità degli effetti estranei); c) *bias di misurazione*, se i metodi di misurazione non sono ben tarati, o validi, e tale errore si verifica in misura sistematicamente differente nei diversi gruppi.

**Biodisponibilità:** quantità di farmaco presente nella circolazione sistemica, espressa come percentuale della dose somministrata e confrontata con una particolare formulazione di riferimento. In una ricerca clinica in cui si misura la biodisponibilità di un farmaco, bisogna controllare i fattori che la influenzano: cibo, malattia, età, altri farmaci. Per misurare la biodisponibilità si valutano: la concentrazione di picco plasmatici, il tempo della concentrazione di picco, la concentrazione del farmaco rispetto al tempo.

**Braccio:** termine utilizzato per indicare le diramazioni previste e pianificate che si verificano in un protocollo di ricerca quando si stabilisce di sottoporre due o più gruppi con diversi trattamenti.

**Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice, GCP):** uno standard a cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, l'esecuzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi ed i rapporti relativi agli studi clinici, che garantisce che i dati ed i risultati riportati siano attendibili ed accurati, e che siano salvaguardati i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti partecipanti allo studio.

**Centro collaboratore:** centro, ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica.

**Codice di Identificazione del Soggetto:** un codice unico assegnato dallo sperimentatore a ciascun soggetto dello studio per tutelare l'identità del soggetto stesso e utilizzato al posto del nome del soggetto quando lo sperimentatore segnala eventi avversi e/o altri dati collegati allo studio.

**Comitato etico:** un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato.

**Comorbidità:** presenza in un soggetto di malattie o condizioni diverse da quella in studio che possono influenzare i risultati.

**Compassionevole (uso):** metodo per fornire farmaci sperimentali non ancora in commercio a pazienti in gravi condizioni di salute per i quali non è disponibile un'altra opzione terapeutica e che non sono eleggibili per uno studio clinico.

**Confondimento:** si indica con questo termine il fenomeno per cui la relazione “vera” esistente tra esposizione ed insorgenza di un evento risulta alterata per la presenza di una condizione estranea, definibile come confondente.

**Conformità (in relazione agli studi):** aderenza a tutti i requisiti relativi allo studio, alla GCP e alle disposizioni normative applicabili.

**Consenso informato:** la decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente.

**Criteri di eleggibilità:** definiscono le caratteristiche dei soggetti da includere in uno studio. Sono distinti in criteri di inclusione e criteri di esclusione.

**Criteri di esclusione:** restrizioni applicate alla popolazione includibile in uno studio per ragioni di sicurezza o di fattibilità. Unitamente ai criteri di inclusione definiscono i criteri di eleggibilità.

**Criteri di inclusione:** caratteristiche relative al paziente (ad esempio sesso, età), alla malattia (ad esempio gravità, tipo istologico) od alle modalità diagnostiche che identificano la popolazione oggetto dello studio. Unitamente ai criteri di esclusione definiscono i criteri di eleggibilità.

**Deviazione standard (DS):** rappresenta un indice di dispersione dei valori assunti da una variabile in un campione intorno alla media. Tanto maggiore è la dispersione, tanto più grande è la deviazione standard.

**Dichiarazione di Helsinki:** documento riconosciuto a livello internazionale, risalente al 1964 ma più volte aggiornato, che fissa i principi etici di riferimento nel campo della ricerca medica su soggetti umani.

**Distorsione:** in luogo di distorsione si trova talvolta il termine inglese corrispondente *bias* e talora anche viziatura. Per distorsione si intende qualunque fattore che porta ad avere a disposizione dati che danno un'idea sbagliata della realtà (vedi *bias*).

**Distorsione da insufficiente durata del follow-up:** distorsione per la quale si osservano solo risultati a breve termine che potrebbero non essere confermati in seguito.

**Distorsione da perdita al follow-up:** distorsione che si manifesta per riduzione del campione nelle rilevazioni finali.

**Distorsione da rilevazione:** differenze nelle modalità di rilevazione nei gruppi a confronto

**Distorsione da selezione:** distorsione che porta ad avere campioni non rappresentativi o differenze nelle caratteristiche dei gruppi a confronto.

**Dossier per lo Sperimentatore (Investigator Broucher, IB):** una raccolta di dati clinici e non clinici, relativi al/i prodotto/i in sperimentazione, pertinenti allo studio del/i prodotto/i in sperimentazione nell'uomo.

**Double dummy:** modalità di trattamento farmacologico che si adatta per somministrare in condizione di doppia cecità due farmaci che hanno formulazioni o modalità di somministrazione diverse. È necessario, in questo caso, che i pazienti di entrambi i gruppi assumano il farmaco attivo ed il placebo dell'altro trattamento. Per esempio, nel confronto tra nitroderivati per *os* e transdermici, un gruppo riceverà il nitroderivato per bocca e un cerotto-placebo; un altro gruppo riceverà il nitroderivato per via per cutanea e compresse-placebo.

**Drop-out:** vedi paziente drop-out.

**Emendamento al protocollo:** una descrizione scritta di una o più modifiche apportate ad un protocollo, o un chiarimento formale allo stesso.

**Epidemiologia:** studio della distribuzione e dei determinanti delle malattie nella popolazione.

**Errore Alfa o di Tipo 1:** errore che si commette quando, in seguito a una verifica sperimentale, si conclude che un certo trattamento funziona, quando in realtà non funziona. Questo errore è più probabile che si verifichi quando gli studi includono un piccolo numero di persone.

**Errore Beta o di Tipo 2:** errore che si commette quando, in seguito a una verifica sperimentale, si conclude che un certo trattamento non funziona, quando invece in realtà funziona. Questo errore è più probabile che accada quando gli studi includono un piccolo numero di persone.

**Errore sistematico:** vedi *bias*.

**Eterogeneità:** in una metanalisi l'eterogeneità indica l'esistenza di differenze tra gli studi. Può essere dovuta all'utilizzo di metodi statistici differenti nei vari studi (eterogeneità statistica) o al fatto che le valutazioni sono state effettuate su diversi tipi di pazienti, di trattamenti o esiti (eterogeneità clinica).

**Evento Avverso (Adverse Event, AE):** qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto partecipante in una sperimentazione clinica al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento. Un evento avverso (AE) può quindi essere un qualsiasi segno (compreso un risultato anomalo di laboratorio), sfavorevole o non voluto, sintomo oppure una malattia associata all'impiego del prodotto medicinale (in sperimentazione) per coincidenza temporale, sia essa correlata o meno al prodotto medicinale (in sperimentazione).

**Evento avverso serio o reazione avversa seria:** qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

**Falso negativo:** è un risultato errato di un test diagnostico, tale per cui un soggetto affetto dalla condizione/malattia indagata ha un risultato negativo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

**Falso positivo:** è un risultato errato di un test diagnostico, tale per cui un soggetto non affetto dalla condizione/malattia indagata ha un risultato positivo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

**Farmacoepidemiologia:** studio delle modalità di impiego dei farmaci in una popolazione e degli effetti che ne conseguono.

**Farmacovigilanza:** insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire e valutare in modo continuativo le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci, permettendo così l'adozione delle opportune misure per assicurare per i farmaci in commercio un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione.

**Follow up:** negli studi di efficacia sperimentale, è la continuazione della valutazione dei pazienti anche dopo la fine del trattamento attivo. Gli studi di *follow-up* nella pratica del Miglioramento Continuo di Qualità sono studi di coorte in cui si seguono gruppi di pazienti trattati nella pratica quotidiana dei servizi per accertare gli esiti raggiunti (la cosiddetta "efficacia nella pratica"). Gli studi di *follow-up* per definizione dovrebbero proseguire oltre la fine del trattamento attivo per accertare la permanenza degli effetti.

**Gold Standard:** vedi Standard di riferimento.

**Gruppo di controllo (o di confronto):** è, in genere, il gruppo con cui si confronta un gruppo di interesse nello studio: negli studi prospettici non randomizzati il gruppo di controllo è costituito da soggetti non esposti; negli studi caso-controllo da soggetti non affetti dalla condizione studiata; negli studi sperimentali, da pazienti che non ricevono il trattamento valutato.

**Guidelines (linee guida):** raccomandazioni di comportamento clinico prodotte allo scopo di fornire a medici e a pazienti un supporto per scegliere le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche. Di solito vengono preparate da un gruppo di esperti nominati da associazioni cliniche.

**Hazard ratio (HR):** esprime il rapporto tra i rischi nelle analisi di sopravvivenza. In pratica esprime, in un periodo di *follow up* definito, il rapporto tra i rischi di un evento (morbilità o mortalità) in un gruppo di soggetti trattati rispetto a un altro di non trattati. Viene spesso utilizzato nelle metanalisi, nella quali confronta la sopravvivenza globale (dal tempo zero fino ad un valore di tempo prefissato) tra 2 gruppi di trattamento esaminati in diversi studi clinici.

**Incidenza:** l'incidenza è la frequenza di comparsa, in un periodo di tempo definito, di nuovi casi all'interno di una popolazione prestabilita.

**Indicatore (endpoint):** evento o misurazione rilevato in una o più occasioni temporali allo scopo di valutare gli effetti dei trattamenti in studio.

**Intervallo (limiti) di confidenza:** è un intervallo di valori, calcolato dai dati del campione, che con una certa probabilità (pari al livello di confidenza, per esempio 95%, 99%) permette di essere nel giusto affermando che il vero valore del parametro studiato è compreso all'interno dell'intervallo stesso.

**Ispezione:** svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazioni di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità.

Lo stato legale, la composizione, la funzione, l'operatività e le disposizioni normative che si riferiscono ai Comitati Etici Indipendenti possono variare da Paese a Paese, ma devono comunque consentire al Comitato Etico Indipendente di agire nel rispetto della GCP descritta in questa linea guida.

**Linee guida:** vedi *Guidelines*.

**Medicinale sperimentale:** una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti

che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata.

**Metanalisi:** metodo sistematico di selezione, valutazione e combinazione di informazioni relative ad un particolare argomento di ricerca che utilizza procedure statistiche per combinare dati che derivano da studi indipendenti in modo da ottenere una stima numerica dell'effetto complessivo di una particolare procedura/variabile rispetto ad un esito preciso.

**Misure di associazione:** quantificano la relazione esistente fra un fenomeno (esito clinico, malattia, morte) e l'esposizione ad un particolare fattore causale di malattia o a un trattamento. Ci sono 2 tipi principali di misure di associazione: 1) misure assolute, come la riduzione del rischio assoluto, e il suo reciproco, il numero di casi da trattare o NNT, che misurano la differenza tra esposti e non esposti nella frequenza di comparsa del fenomeno studiato; 2) misure relative, come la riduzione del rischio relativo, il rischio relativo e l'*odds ratio*, che misurano il rapporto tra esposti e non esposti nella frequenza di comparsa del fenomeno studiato.

**Morbilità:** il rapporto esistente tra il numero di malati e la popolazione.

**Numero di casi da trattare (number needed to treat, NNT):** è una misura dell'efficacia di un trattamento, e indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico trattamento (per esempio un nuovo farmaco), anziché il trattamento di controllo, perché uno di loro ne tragga beneficio.

**Numero di casi da trattare per osservare un evento avverso (number needed to harm, NNH):** è una misura del danno che può essere indotto da un trattamento e indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico trattamento (per esempio un nuovo farmaco), anziché un trattamento di controllo, perché uno di loro abbia un effetto avverso.

**Odds:** statistica definita dal rapporto tra la probabilità che un evento/fattore sia presente e la probabilità che non sia presente. Può assumere valori compresi tra lo zero e  $+\infty$ .

**Odds ratio:** statistica definita dal rapporto tra gli *odds* di due gruppi. Può assumere valori compresi tra lo zero e  $+\infty$ . Valori di *odds ratio* = 1 indicano assenza di associazione; valori  $< 1$  una maggiore probabilità del fattore tra i casi rispetto ai controlli; viceversa per valori  $> 1$ . nel caso in cui l'evento sia raro assume valori molto vicini al rischio relativo.

**Organizzazione di Ricerca a Contratto (Contract Research Organization, CRO):** una persona o un'organizzazione (commerciale, accademica, o di altro tipo) con cui lo sponsor ha stipulato un contratto per assolvere ad una o più mansioni e funzioni dello sponsor relative allo studio.

**Paziente drop-out:** paziente che viene escluso da una ricerca per un evento avverso grave o che decide di abbandonare la ricerca per l'impossibilità a sottoporsi ai controlli previsti (non disponibilità a proseguire la ricerca). Un'ampia percentuale di pazienti che abbandona la ricerca può creare un consistente vizio di interpretazione dei risultati.

**Placebo:** trattamento farmacologicamente inerte che viene somministrato ai pazienti di un gruppo di controllo in uno studio sperimentale, allo scopo di eliminare la possibilità che i soggetti che non ricevono un trattamento attivo siano influenzati dalle proprie aspettative e dunque stimare l'effetto del principio attivo al netto degli effetti di natura psicologica legati all'atto terapeutico. Tale trattamento è indistinguibile dal trattamento di cui si sta indagando l'efficacia.

**Potenza statistica:** si riferisce alla probabilità di mostrare come statisticamente significativa una differenza di effetto di un trattamento o di un'esposizione quando questa realmente esiste. La potenza statistica dipende dal numero di eventi che verificano nello studio e dal numero di soggetti inclusi nel campione.

**Prevalenza:** la prevalenza è la proporzione di persone facenti parte di una popolazione definita (per esempio una nazione) che in un momento determinato (per esempio oggi) risultano affette da una certa condizione (una malattia). Il tasso di prevalenza, solitamente istantaneo, può anche essere esteso a periodi temporali diversi: giorni, settimane, mesi e anni.

**Promotore della sperimentazione:** una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

**Protocollo:** un documento che descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio. Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base e il rationale di uno studio clinico, che possono essere anche contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo; il termine «protocollo» comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso.

**Randomizzazione:** assegnazione casuale dei soggetti inclusi in uno studio a uno dei gruppi di trattamento (disegno parallelo) o a una certa successione di trattamenti (disegno cross-over). La randomizzazione ha lo scopo essenzialmente di rendere i due gruppi simili per le loro caratteristiche, soprattutto per i fattori prognostici e di risposta alla terapia in esame, sia quelli ignoti. La randomizzazione permette l'applicabilità dei modelli probabilistici, sui quali si regge da un punto di vista metodologico l'intero studio.

**RCT (randomized controlled trial):** si riferisce ad uno studio di intervento, randomizzato, controllato, considerato lo standard di riferimento nel caso in cui si voglia confrontare l'efficacia di uno o più trattamenti.

**Reazione Avversa da Farmaci (Adverse Drug Reaction, ADR):** durante la sperimentazione clinica di un nuovo prodotto medicinale prima della sua approvazione, oppure nel caso di suoi nuovi utilizzi, proprio perché non è possibile stabilirne il dosaggio terapeutico: tutte le risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale correlate ad un qualsiasi dosaggio devono essere considerate reazioni avverse da farmaci. Per “risposte ad un prodotto medicinale” si intende che vi sia almeno una possibilità ragionevole di una correlazione causale tra un prodotto medicinale e un evento avverso, cioè che tale correlazione non possa essere esclusa. Per quanto riguarda i prodotti medicinali già in commercio: *“una risposta ad un farmaco che sia nociva e non voluta, e che si verifichi ai dosaggi normalmente impiegati nell’uomo per la profilassi, la diagnosi, o per la terapia di malattie, oppure per modificare funzioni fisiologiche”*.

**Reazione avversa grave:** reazione che provoca uno dei seguenti eventi: la morte, l’ospedalizzazione o il prolungamento della stessa, l’invalidità grave o permanente, pericolo di vita o un’anomalia congenita/deficit nel neonato.

**Reazione avversa inattesa:** una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto).

**Reazione avversa:** è una risposta ad una farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avviene a dosi che normalmente sono usate nell’uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o che insorga a seguito di modificazioni dello stato fisiologico.

**Revisione sistematica (review):** analisi della letteratura scientifica caratterizzata da una modalità esaustiva e riproducibile degli articoli rilevanti per rispondere a un preciso quesito clinico. Si differenzia dalle tradizionali *review* a carattere narrativo, in quanto la selezione e i criteri di valutazione seguono un protocollo i cui elementi fondamentali sono l’esaustività della ricerca, la valutazione della qualità e la possibilità di sintetizzare quantitativamente i risultati attraverso una metanalisi. La ricerca delle fonti e l’analisi dei risultati sono appunto sistematici, cioè caratterizzati da un metodo esplicito e riproducibile.

**Riproducibilità:** per riproducibilità di un esame diagnostico si intende il grado di accordo tra i valori dati da osservatori/rilevatori diversi alle stesse unità di osservazione (riproducibilità tra osservatori) o il grado di accordo che un osservatore ha con se stesso in due occasioni diverse (riproducibilità entro osservatori, valutata con uno studio test-retest).

**Rischio assoluto (AR):** il rischio assoluto è dato dal numero di nuovi casi di malattia in un certo periodo di tempo, rapportato al numero di soggetti a rischio all’inizio del periodo. Indica la probabilità che un individuo presenti l’evento studiato nel corso di un periodo di tempo specificato.

**Rischio relativo (RR):** il rischio relativo, in inglese *risk ratio*, è il rapporto tra il rischio assoluto di un evento (solitamente sfavorevole) in 2 gruppi (trattati e non trattati, esposti e non esposti). Il rischio relativo si valuta negli studi di coorte o negli studi controllati e randomizzati, ed esprime la forza dell'associazione fra il trattamento (o l'esposizione) e la malattia. Un valore superiore ad 1 indica un aumento di rischio legato al trattamento o all'esposizione, mentre un valore inferiore ad 1 ha il significato di un effetto benefico o protettivo; un valore pari ad 1 indica l'indifferenza tra i 2 trattamenti (esposizioni).

**Scala visuale analogica (Visual Analogic Scale-VAS):** strumento di valutazione da parte del soggetto che permette di misurare attraverso una scala intervallare (attraverso una linea orizzontale di 10 cm) sintomi riportati. È tipicamente utilizzata per la valutazione del dolore.

**Scheda Raccolta Dati (CRF):** documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo che devono essere riferite allo sponsor relativamente a ciascun partecipante allo studio.

**Sensibilità:** la sensibilità di un test diagnostico indica la frequenza con cui quel test dà un risultato negativo nei soggetti senza la malattia indagata. Un test molto sensibile risulterà positivo in numero molto alto di casi nei quali la malattia è effettivamente presente (bassa proporzione di falsa negatività); un test poco sensibile risulterà positivo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia è effettivamente presente (alta proporzione di falsa negatività).

**Significatività statistica:** livello massimo di valore-p che comporta il rifiuto dell'ipotesi nulla. Individua la probabilità sotto la quale si ritiene implausibile l'ipotesi nulla, ovvero accettabile l'errore di I tipo che si compie affermando che essa sia errata. È convenzionalmente posta a 0.05, o 0.01 o 0.001.

**Soggetto:** la persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo.

**Specificità:** la specificità di un test diagnostico indica la frequenza con cui quel test dà un risultato negativo nei soggetti senza la malattia indagata. Un test molto specifico risulterà negativo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia è effettivamente assente (bassa proporzione di falsa positività); un test poco specifico risulterà positivo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia è effettivamente assente (alta proporzione di falsa positività)

**Sperimentatore Coordinatore:** uno sperimentatore a cui viene attribuita la responsabilità del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri che partecipano ad uno studio multicentrico.

**Sperimentatore:** un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro. Se la sperimentazione è svolta da un

gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito sperimentatore principale.

**Sperimentazione clinica multicentrica:** la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione europea e/o Paesi terzi.

**Sperimentazione clinica:** qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea;

**Sperimentazione non interventistica (studio osservazionale):** uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.

**Sponsor:** un individuo, una società, un'istituzione, oppure un'organizzazione che, sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce, e/o finanzia uno studio clinico.

**Sponsor-Sperimentatore:** un individuo che dà inizio e conduce, da solo o con altri, uno studio clinico, e sotto la cui diretta responsabilità il prodotto da sperimentare viene somministrato, distribuito o utilizzato da un soggetto. Nel termine non sono comprese persone che non siano individui (ad esempio, non indica una società o un'agenzia). Gli obblighi di uno sponsor-sperimentatore comprendono sia quelli di uno sponsor che quelli di uno sperimentatore.

**Standard di riferimento (Gold Standard):** in ambito terapeutico, trattamento ritenuto di riferimento in base alle evidenze disponibili e che quindi dovrebbe essere utilizzato per saggiare l'efficacia di ogni nuovo trattamento. In ambito diagnostico, esame di riferimento epr valutare la capacità diagnostica di un nuovo test.

**Stratificazione:** processo attraverso il quale la popolazione coinvolta in uno studio clinico viene suddivisa in sottogruppi in base a determinate caratteristiche di interesse, per esempio: età, sesso, o condizione socioeconomica. È possibile confrontare questi differenti strati in modo separato, per

valutare se, per esempio, i gruppi rispondono diversamente a un trattamento o se gli effetti di un trattamento differiscono tra i gruppi.

**Studio analitico:** studio che cerca di chiarire associazioni e nessi causali tra i diversi elementi.

**Studio campionario:** studio che recluta un sottoinsieme dei soggetti stessi, ottenendo così delle stime in grado di conciliare le opposte esigenze della precisione e dell'economicità. Sono noti e usati molti studi di campionamento, dal campione casuale semplice al campione stratificato, a più stadi.

**Studio caso-controllo o retrospettivo:** studio osservazionale in cui viene confrontata l'esposizione ad un fattore di rischio (che può essere rappresentato anche da un trattamento farmacologico) di un gruppo di soggetti con la malattia o la reazione avversa d'interesse (casi) rispetto ad un gruppo di soggetti che ne è esente (controlli): se esiste un'associazione tra il fattore di rischio e la malattia, tale fattore si presenterà con differente frequenza nei due gruppi. Dato che la numerosità dei gruppi è definita dallo sperimentatore, questo tipo di studio per definizione non può stimare il rischio, ma solo l'entità dell'associazione tra fattore di rischio e presenza della malattia, espressa tramite l'*odds ratio*; studio nel quale, quindi, il reclutamento avviene sulla base dell'esito e si misura a posteriori l'esposizione.

**Studio con disegno cross-over:** studio sperimentale nel quale i soggetti arruolati sono sottoposti ad entrambi i trattamenti in successione (per esempio prima il farmaco A, poi il farmaco B). In tal modo, ogni soggetto fa da controllo di se stesso. I pazienti possono essere randomizzati a diverse sequenze di trattamento (prima A poi B, oppure prima B e poi A), ma sono possibili anche disegni più complessi (più di due farmaci, molteplicità di periodi e sequenze). Il momento in cui i partecipanti del gruppo A passano ad assumere il trattamento del gruppo B e viceversa è detto cross-over, cioè incrocio. Il disegno cross-over è possibile solo per alcune condizioni, come le malattie croniche non guaribili; tra un periodo terapeutico e l'altro è necessaria la sospensione del farmaco per evitare interferenze tra i diversi trattamenti (washout).

**Studio controllato e randomizzato:** studio prospettico nel quale i partecipanti sono reclutati e assegnati in modo casuale (randomizzato) a 2 o più gruppi. Nel caso più comune dello studio parallelo con 2 gruppi (o bracci) uno, sperimentale, riceve l'intervento di cui si vuole valutare l'efficacia, l'altro, il gruppo di controllo, riceve il trattamento di controllo (trattamento standard, nessun trattamento, placebo). È il disegno di studio che più facilmente riesce ad eliminare il bias di selezione e a garantire la confrontabilità dei gruppi. Per motivi etici, uno studio randomizzato può essere effettuato soltanto per trattamenti di cui sia incerta l'efficacia (principio di incertezza).

**Studio descrittivo:** studio che si limita a descrivere la frequenza di malattie, fattori di rischio, pratiche assistenziali o altro.

**Studio di bioequivalenza:** studio il cui obiettivo è la dimostrazione che gli interventi a confronto producano risultati sovrapponibili. Può essere di bioequivalenza farmacocinetica o di bioequivalenza clinica.

**Studio di coorte o prospettico:** studio nel quale il reclutamento avviene sulla base dell'esposizione e si misura successivamente l'esito. È un disegno di studio non sperimentale realizzato su uno o più gruppi di soggetti (coorti). All'interno di una coorte i soggetti hanno in comune, al momento dell'arruolamento, una o più caratteristiche. Lo studio di coorte può essere sia retrospettivo (su dati storici) sia prospettico. Nel caso di assenza di un gruppo di controllo, nell'unica coorte considerata si valuta nel tempo l'incidenza degli eventi di interesse (esiti). Lo studio di coorte controllato è realizzato mettendo a confronto almeno due coorti di soggetti, definiti dalla presenza o assenza (o differente intensità) di un'esposizione.

**Studio di intervento (o interventistico):** sinonimo di studio sperimentale; è uno studio che ha come obiettivo la verifica degli effetti di un intervento (per esempio un trattamento farmacologico) su un definito gruppo di soggetti. È definito in parallelo (o a gruppi paralleli) quando si confrontano i risultati ottenuti nel gruppo di pazienti che assume il trattamento sperimentale con quelli ottenuti nei gruppi di pazienti che riceve il trattamento standard e funge da controllo. È definito come cross-over, se tutti i soggetti ricevono tutti i trattamenti in studio, la cui sequenza temporale è assegnata con randomizzazione. Al fine di controllare possibili errori sistematici, può prevedere l'utilizzo di tecniche di randomizzazione e cecità.

**Studio di non inferiorità:** studio in cui l'obiettivo è la dimostrazione che l'effetto di un certo trattamento/intervento sia inferiore al controllo non oltre una definita soglia di rilevanza clinica. È utile qualora si abbiano evidenze di un vantaggio dell'intervento in un indicatore differente da quello oggetto di studio (ad esempio minor tossicità, minori costi).

**Studio di superiorità:** studio in cui l'obiettivo è la dimostrazione della superiorità dell'intervento sperimentale rispetto a quello di controllo, attraverso l'utilizzo di un test di significatività.

**Studio esaustivo:** studio che prende in esame la totalità dei soggetti.

**Studio in aperto:** studio sperimentale nel quale sia i partecipanti sia i somministratori degli interventi sono a conoscenza del tipo di trattamento che viene utilizzato in ogni soggetto. Ciò può condizionare l'interpretazione dei risultati. In questo genere di studi si consiglia che i valutatori degli esiti siano in condizione di cecità.

**Studio in cieco:** studio sperimentale nel quale ogni singolo partecipante non ha la possibilità di individuare il tipo di trattamento che sta seguendo (studio in singolo cieco). Se anche i somministratori degli interventi sono all'oscuro del tipo di trattamento del singolo paziente, si parla

di studio in doppio cieco. Uno studio, infine, è detto in triplo cieco se anche chi analizza i dati raccolti e gli esiti dello studio non è a conoscenza del trattamento del singolo partecipante.

**Studio longitudinale:** studio nel quale i fatti si svolgono nel tempo; c'è la possibilità di misurare l'incidenza o altri indici di frequenza nel tempo.

**Studio non controllato:** studio che si verifica quando manca un gruppo di controllo.

**Studio non randomizzato:** quando l'assegnazione ai trattamenti avviene secondo criteri non casuali.

**Studio osservazionale:** studio senza intervento esterno del ricercatore, che si limita ad osservare gli eventi nei gruppi in studio (vedi sperimentazione non interventistica).

**Studio parallelo:** con almeno due gruppi di soggetti, ognuno dei quali riceve solitamente un solo trattamento.

**Studio primario:** studio che prevede la raccolta di informazioni originali. Uno studio primario può essere:

**Studio quasi randomizzato:** quando l'assegnazione ai trattamenti avviene con metodi o non completamente casuali o comunque facilmente decodificabili

**Studio secondario:** studio che fa la revisione di uno o più studi primari.

**Studio sperimentale:** è un tipo di studio in cui lo sperimentatore assegna in modo attivo i partecipanti all'esposizione (o all'eliminazione) di un fattore di rischio, o ad un trattamento di cui si voglia valutare l'efficacia o gli effetti collaterali, confrontandoli poi con un gruppo di controllo costituito da soggetti non esposti a quello stesso fattore.

**Studio trasversale:** è un disegno di studio, detto anche di prevalenza, in cui una popolazione definita viene esaminata in un preciso istante (o comunque in un tempo sufficientemente breve da poter essere considerato quasi istantaneo) al fine di misurare la presenza di una malattia, dell'esposizione ad un particolare fattore eziologico o di qualsiasi altra condizione. Non richiede che i soggetti vengano seguiti nel tempo (né retrospettivamente né prospettivamente). Le misure utilizzate sono pertanto la prevalenza o i rapporti tra prevalenze nel caso di studio controllati. Il maggior vantaggio di questo studio è di essere generalmente rapido ed economico.

**Tasso di morbilità:** il termine tasso equivale al termine inglese rate. In una determinata popolazione di riferimento si esprime come rapporto tra il numero di casi di una certa malattia e il numero di soggetti esposti in un periodo di tempo definito, tenendo conto del tempo di esposizione di ogni singolo soggetto e dunque del tempo totale di esposizione (tempo per persone)

**Tasso di mortalità:** un tasso grezzo di mortalità è il numero di decessi che si verifica in un periodo di tempo definito, rapportato ad una popolazione di dimensione nota (media nel periodo considerato). Una forma farmaceutica di un principio attivo o placebo che viene sperimentata

oppure impiegata come riferimento in uno studio clinico, compreso un prodotto autorizzato alla commercializzazione, qualora esso venga impiegato o formulato o confezionato in modo diverso da quello autorizzato, oppure qualora venga utilizzato per un'indicazione diversa da quella approvata, o sia impiegato allo scopo di ottenere ulteriori informazioni su di un uso approvato.

**Validità:** questo termine può essere usato con riferimento ad uno strumento di misurazione, nel qual caso indica il grado di affidabilità della misura, o a uno studio; in questo caso si deve distinguere tra validità interna e validità esterna (o generalizzabilità). La validità interna di uno studio si riferisce al rispetto delle regole metodologiche che hanno come fine la riduzione al minimo di errori sistematici nel disegno, nella conduzione e nell'analisi dello studio stesso; essa fa pertanto riferimento al rigore metodologico complessivo dello studio stesso. La validità esterna si riferisce invece alla trasferibilità, generalizzabilità e applicabilità dei risultati dello studio a popolazioni e soggetti di interesse nella pratica quotidiana, ed è in larga misura dipendente dalle caratteristiche del campione studiato. Quanto maggiore è la somiglianza con i pazienti cui vanno applicati i risultati dello studio, tanto maggiore è la validità esterna dello studio. Oggi si tende a conciliare queste 2 dimensioni della validità, realizzando studi multicentrici di grandi dimensioni.

**Valore predittivo negativo:** indica la probabilità che un dato soggetto con un test diagnostico dall'esito negativo risulti corretta l'attribuzione di quel soggetto alla categoria dei non affetti da una certa malattia. Da non confondere con la specificità.

**Valore predittivo positivo:** indica la probabilità che un dato soggetto con un test diagnostico dall'esito positivo, risulti corretta l'attribuzione di quel soggetto alla categoria degli affetti da una certa malattia. Da non confondere con la sensibilità.

**Variabile:** misura rilevabile che può assumere valori differenti in differenti soggetti o nello stesso soggetto in differenti prove. Le variabili continue possono assumere un numero infinito e continuo di valori (ad esempio peso, altezza). Le variabili discrete possono assumere solo valori interi (ad esempio numero di figli). Le variabili ordinali possono assumere un numero definito di categorie ordinabili, ma non secondo un'unità di misura (ad esempio una scala semiquantitativa, con categorie nessuna/poco/probabile/certa, in cui certo è superiore a probabile anche se non si è in grado di stabilire di quanto). Le variabili nominali possono assumere un numero definito di categorie, rispetto alle quali non è possibile assegnare un ordine (ad esempio il colore degli occhi e la razza). Le variabili dicotomiche possono assumere solo due modalità (ad esempio il sesso e lo stato vitale).

**Verifica:** un controllo sistematico ed indipendente delle attività e dei documenti pertinenti allo studio per determinare se siano state espletate le attività relative allo studio, e se i dati siano stati registrati, analizzati e accuratamente trasmessi in conformità al protocollo, alle Procedure Operative

Standard dello sponsor (Standard Operating Procedures, SOPs), alla Buona Pratica Clinica (GCP) e alle disposizioni normative applicabili.

**Vero negativo:** è un risultato corretto di un test diagnostico, tale per cui un soggetto non affetto dalla condizione/malattia indagata ha un risultato negativo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

**Vero positivo:** è un risultato corretto di un test diagnostico, tale per cui un soggetto non affetto dalla condizione/malattia non indagata ha un risultato negativo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.