

Pillole di statistica: come valutare i risultati di uno studio

Giulio Formoso
ASL Reggio Emilia

*CRO Aviano,
7 settembre 2018*



Carrellata sugli elementi fondamentali su

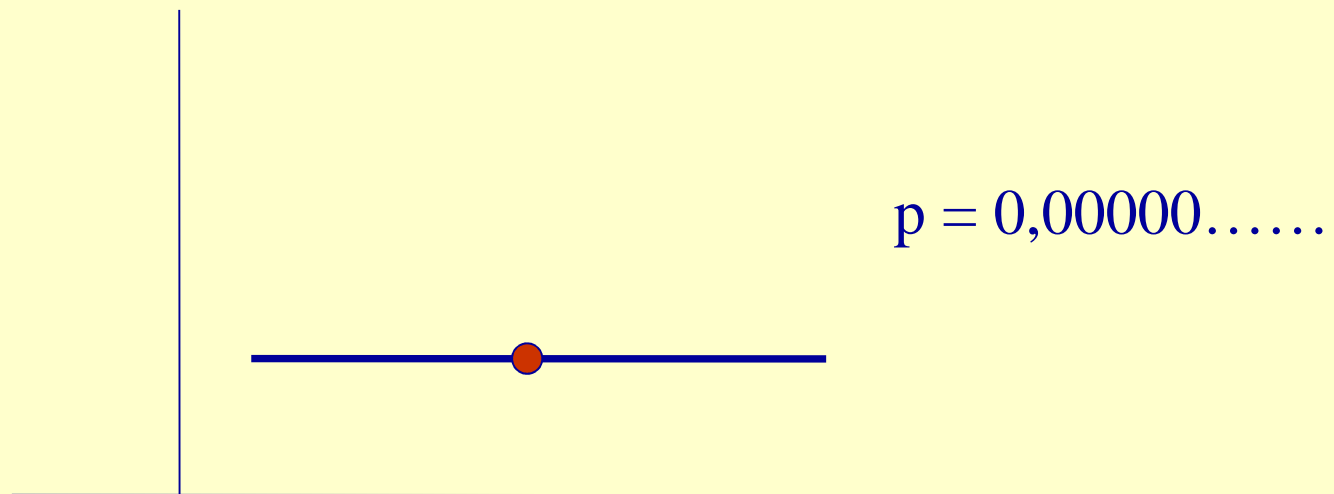
Come valutare se un intervento è più efficace di un controllo

- Pillola 1: quando un risultato è “statisticamente significativo”? (che non è sinonimo di “ clinicamente rilevante”)
- Pillola 2: se un risultato non è statisticamente significativo, quali possono essere i motivi?

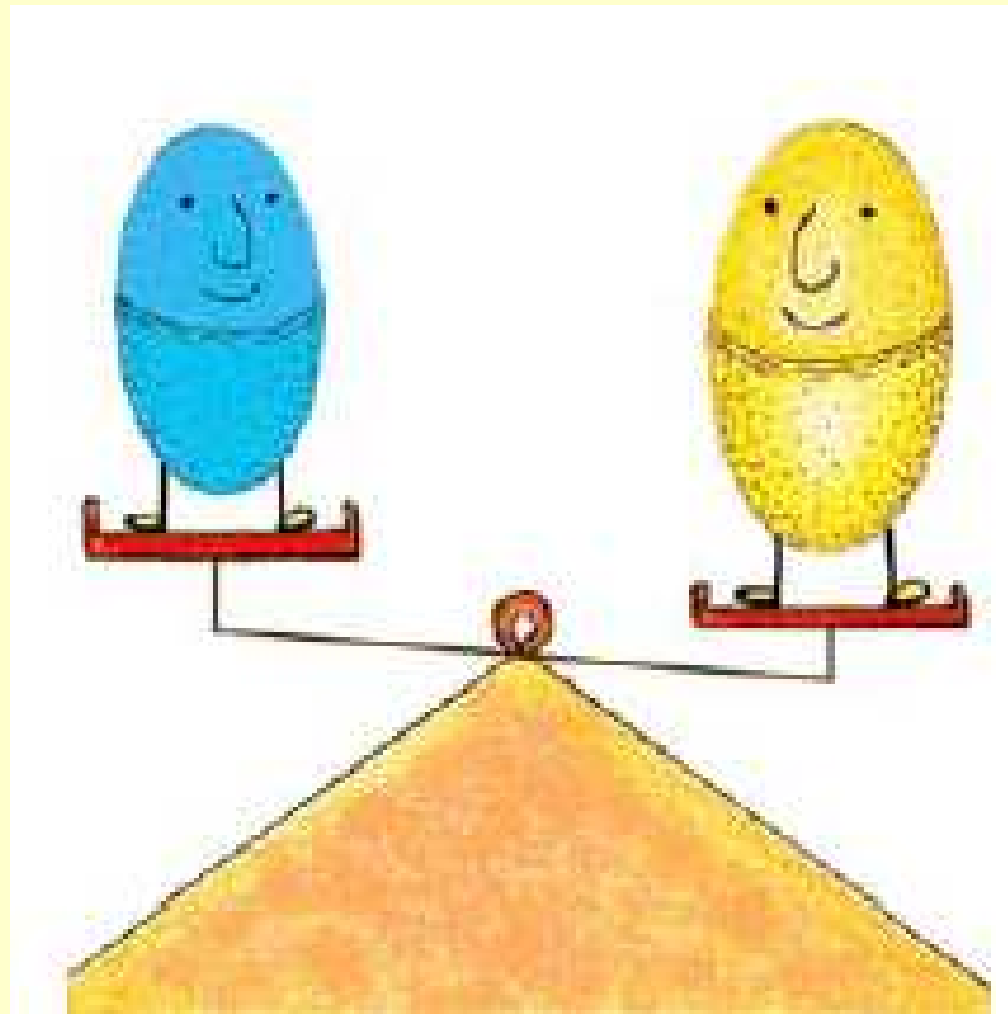
Come misurare la grandezza del risultato

- Pillola 3: che cosa sono le misure assolute del rischio e perché sono particolarmente informative?
- Pillola 4: che cosa sono le misure relative (es. rischio relativo)?

Pillola 1: quando un risultato è
“statisticamente significativo”?
(che non è sinonimo di
“clinicamente rilevante”)



Come valutare se un intervento è più efficace di un controllo

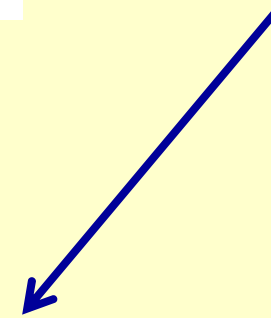
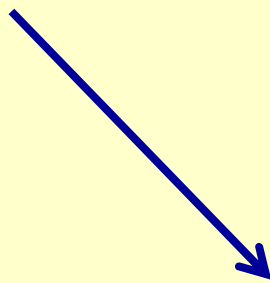


Valutazione dell'efficacia di un intervento: qual è l'ipotesi?

Esempio: valutazione di un farmaco contro placebo

- obiettivo: in genere, testare l'ipotesi che **esiste una differenza tra i due interventi** (nel caso specifico, verificare se il farmaco è superiore al placebo)
- **rispetto** a quella che gli statistici chiamano “ipotesi nulla” (**la differenza non esiste**)
- studio: prendiamo un **campione** di individui per testare quale ipotesi è corretta

Studio controllato



DIFFERENZA

Dichiarazione di Helsinki (aggiornamento 2013)

Articolo 33. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a **new intervention must be tested against** those of the **best proven intervention(s)**, except in the following circumstances:

- Where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable; or
- Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, the use of placebo, or no intervention is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention
- and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention.

Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

Valutazione di efficacia e campionamento

- **Campione** \longrightarrow stima
- stima \longrightarrow **probabilità** che il risultato sia vicino al valore vero
- alla stima è associato un intervallo di confidenza (incertezza della stima)
- più sono gli eventi (o più grande è il campione), minore è l'incertezza della stima (intervallo di confidenza più stretto)

Esempio di
campione ...

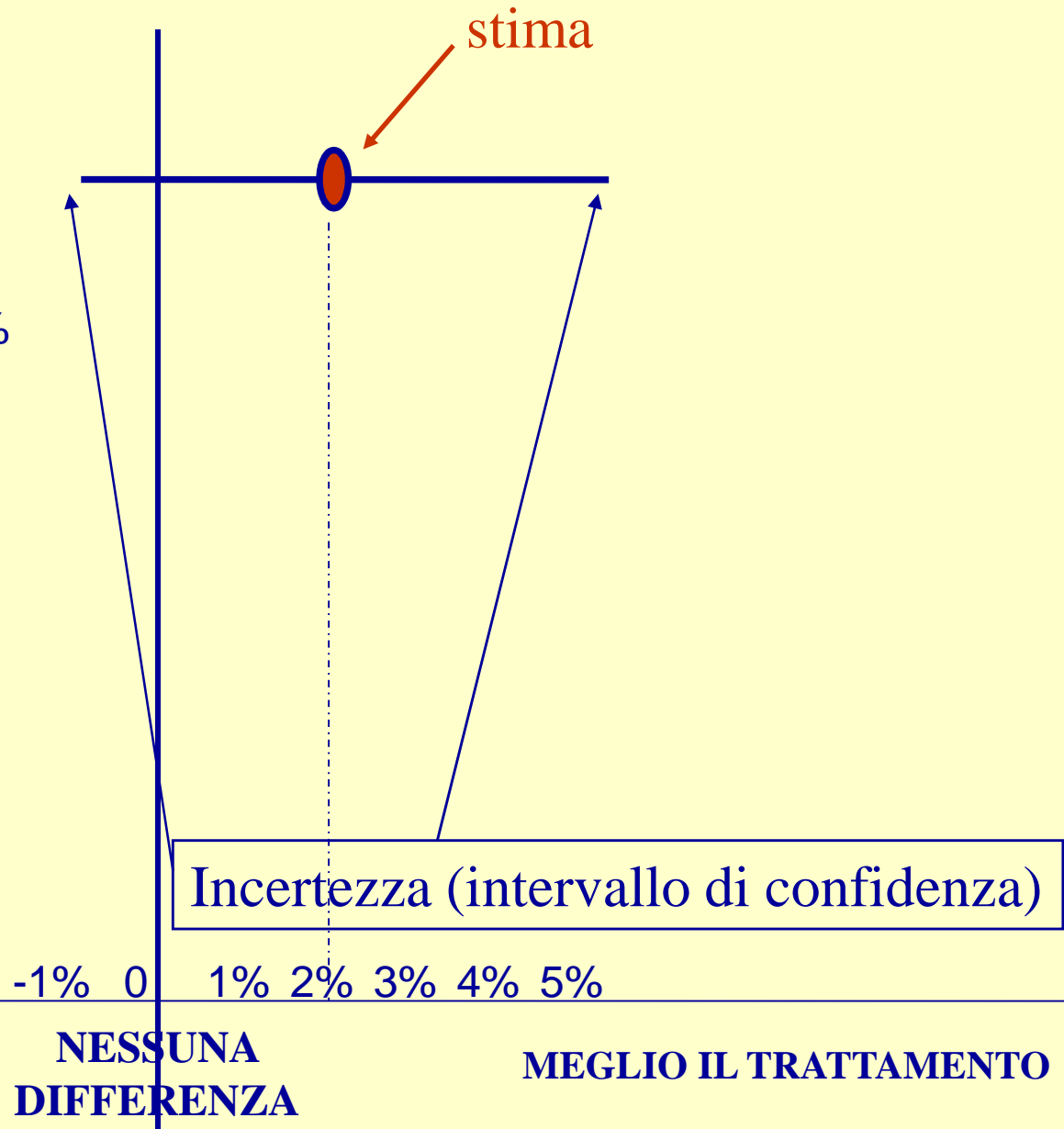


... e di
intervalli di
confidenza



Esempio: differenze fra trattamenti

% infarti trattamento: 10%
% infarti controllo: 12%
Differenza: 2%
Intervallo di confidenza: -1%;5%



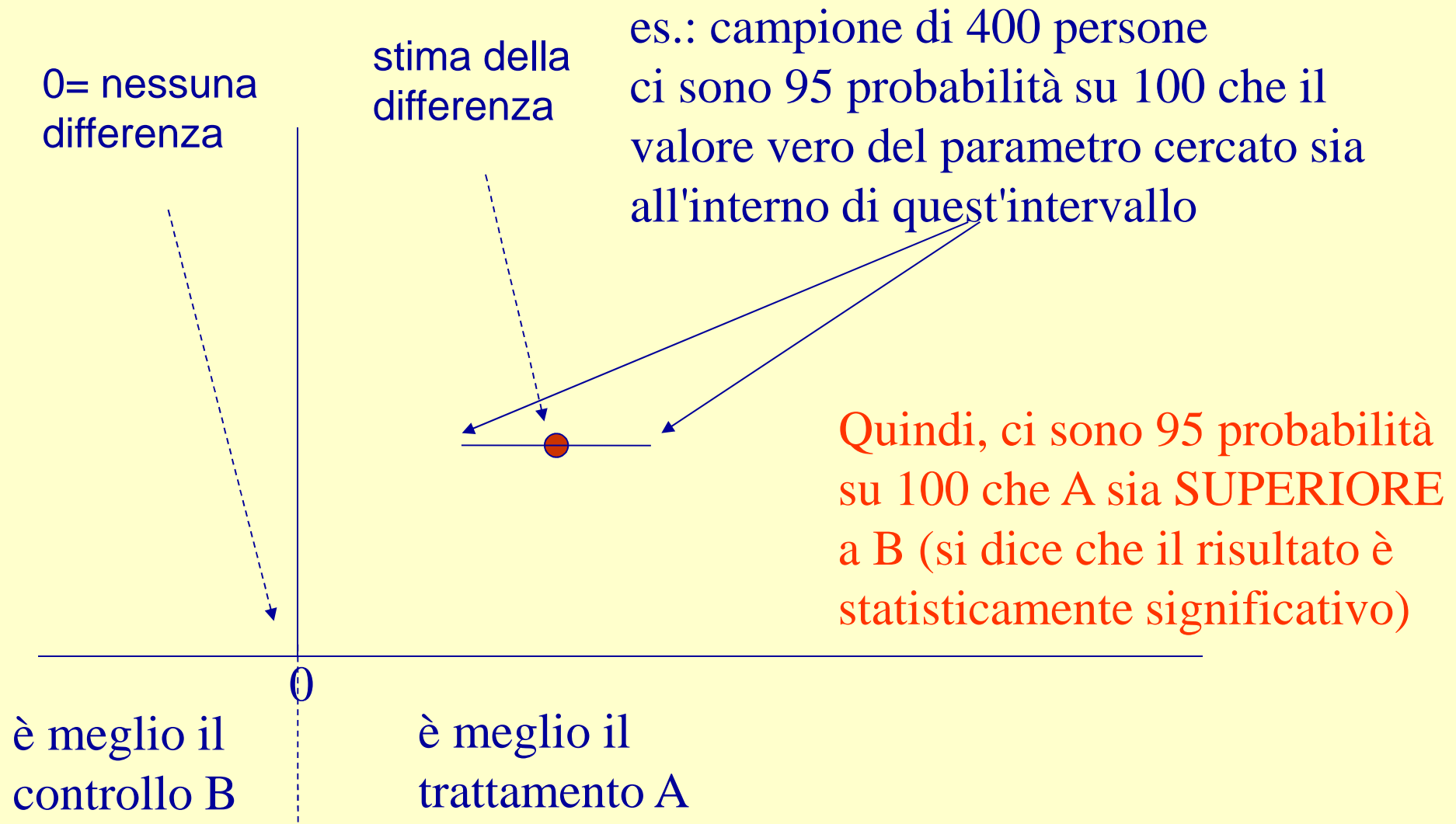
Intervallo di confidenza (95%):

Intervallo di valori
intorno alla stima puntuale,
all'interno del quale esiste
una elevata *probabilità*
che ci sia il valore “vero”
del parametro cercato

Intervallo di confidenza (95%) e significativita' statistica

Se nell'intervallo di confidenza e' compreso il
valore di "zero differenza" tra i gruppi a confronto,
il risultato NON e' statisticamente significativo

Esempio: confronto tra un farmaco e un controllo (altro trattamento o placebo)

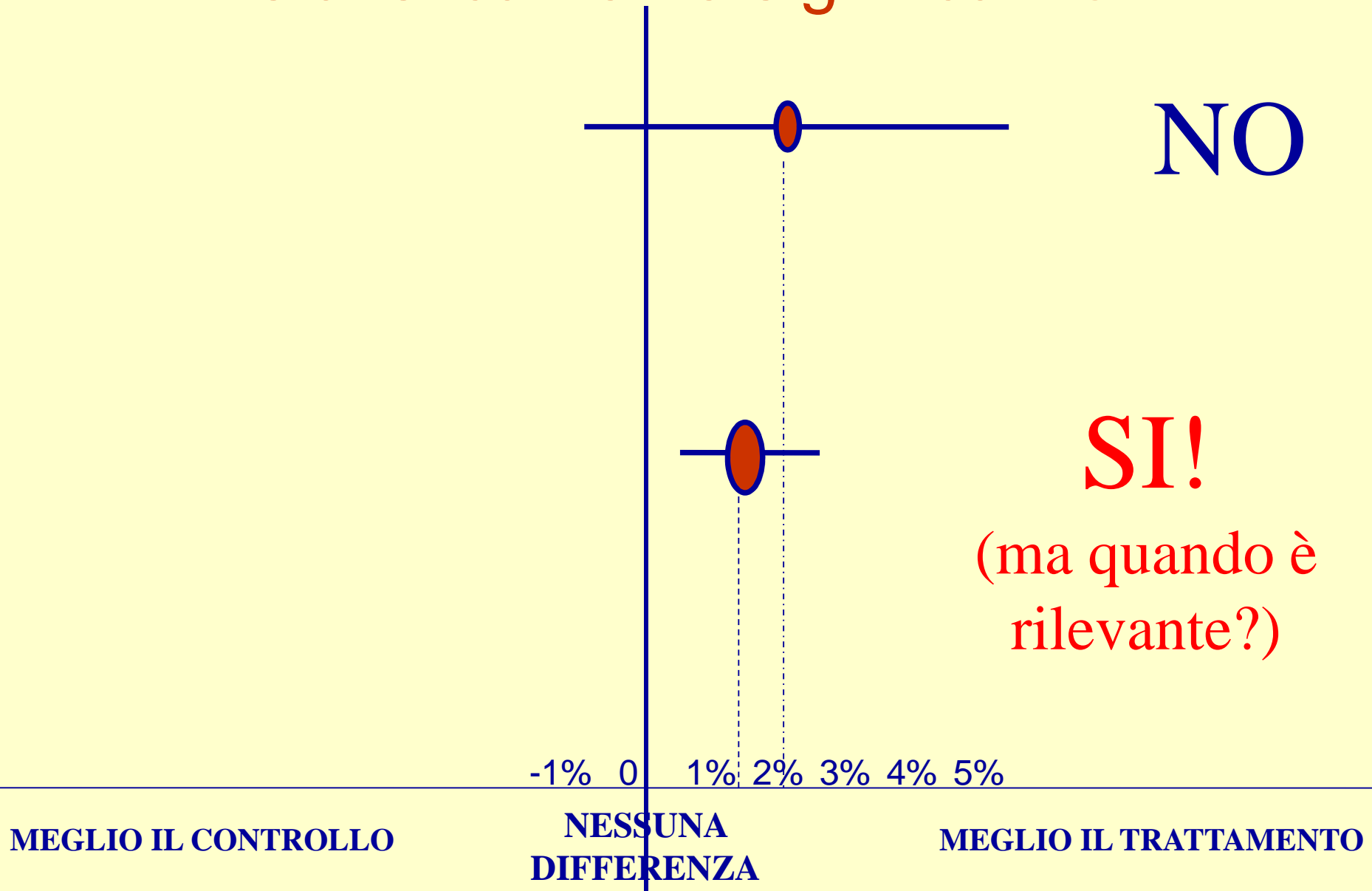


Quando un risultato è “statisticamente significativo”?

Quando la probabilità
che la differenza osservata sia casuale
è piccola ($< 5\%$)

e quindi si può concludere
che la differenza esiste
(es. il farmaco è più efficace del controllo)

Pillola 1: quando un risultato è “statisticamente significativo”?



Ma ... attenzione all'effetto del caso

- La possibilità che una differenza sia trovata “per caso” (falso positivo) esiste sempre, ma aumenta se aumenta il **n° dei confronti** effettuati
- Chi in uno studio vuole trovare una differenza a tutti i costi ci può riuscire aumentando il n° dei confronti (torturare i dati finchè dicono qualcosa), per esempio moltiplicando gli **indicatori** e le analisi su **sottogruppi** della popolazione studiata



Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group

	Vascular Death by 1 Month		P
Astrological birth sign	Aspirin	Placebo	
Libra or Gemini	150 (11.1%)	147 (10.2%)	0.5
All other signs	654 (9.0%)	869 (12.1%)	<0.001

Lancet. 1988;132:349-60

Dilbert

THE DATA MINER

Eureka! I found
something significant
at $p < 0.05$!



Intervalli di confidenza e valore di “p”

Causa di morte	Simvastat (2221 paz)	Placebo (2223 paz)	Diff. % e intervallo di confid
cardiovascolare	6.1%	9.3%	3.2% (2.1;4.0)
non-cardiovasc	2.1%	2.2%	0.1% (-1.1;1.2)
totale	8.2%	11.5%	3.3% (2.2;4.2)

Intervalli di confidenza e valore di “p”

Causa di morte	Simvastat (2221 paz)	Placebo (2223 paz)	Diff. % e intervallo di confid	p
cardiovascolare	6.1%	9.3%	3.2% (2.1;4.0)	< 0.05
non-cardiovasc	2.1%	2.2%	0.1% (-1.1;1.2)	NS
totale	8.2%	11.5%	3.3% (2.2;4.2)	< 0.05

Probabilità: valore p (*p-value*)

- ipotesi nulla: la differenza tra i due gruppi non esiste
- dato un campione, il “ p ” è la *probabilità di osservare per caso (in questo o in un altro campione di uguale numerosità) una differenza uguale o più estrema tra i due gruppi*
- se il p è piccolo (es 0,05 o 5%) significa che esiste una bassa probabilità che la differenza sia dovuta al caso
- l'ipotesi nulla viene quindi rigettata (si ritiene che la differenza tra i due gruppi non sia dovuta al caso)

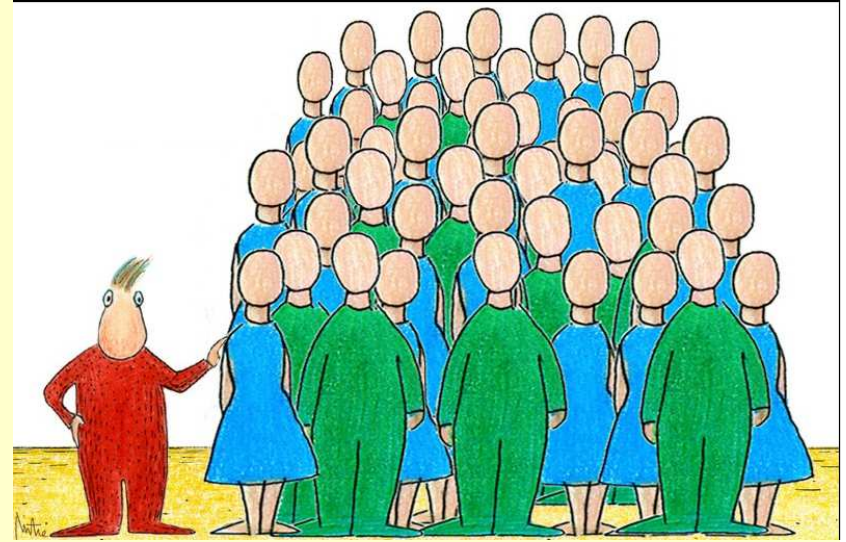
Valore di p: quando indica un risultato statisticamente significativo

- In genere, si assume che un $p < 0,05$ indichi un risultato statisticamente significativo
- si tratta di un valore convenzionale, che bisogna quindi valutare rispetto al tipo di problema clinico
- **Un risultato statisticamente significativo è sempre clinicamente rilevante?**

Pillola 2: se un risultato non è statisticamente significativo, quali possono essere i motivi?



Numerosità del campione e probabilita'



Se aumentiamo la numerosita' del campione
(ovvero il **numero di eventi** nel campione studiato),
avremo una maggiore probabilita'
di avvicinarci al valore vero
(es spoglio delle schede alle elezioni)
o di vedere una differenza
se questa esiste

Esempio di
campione ...



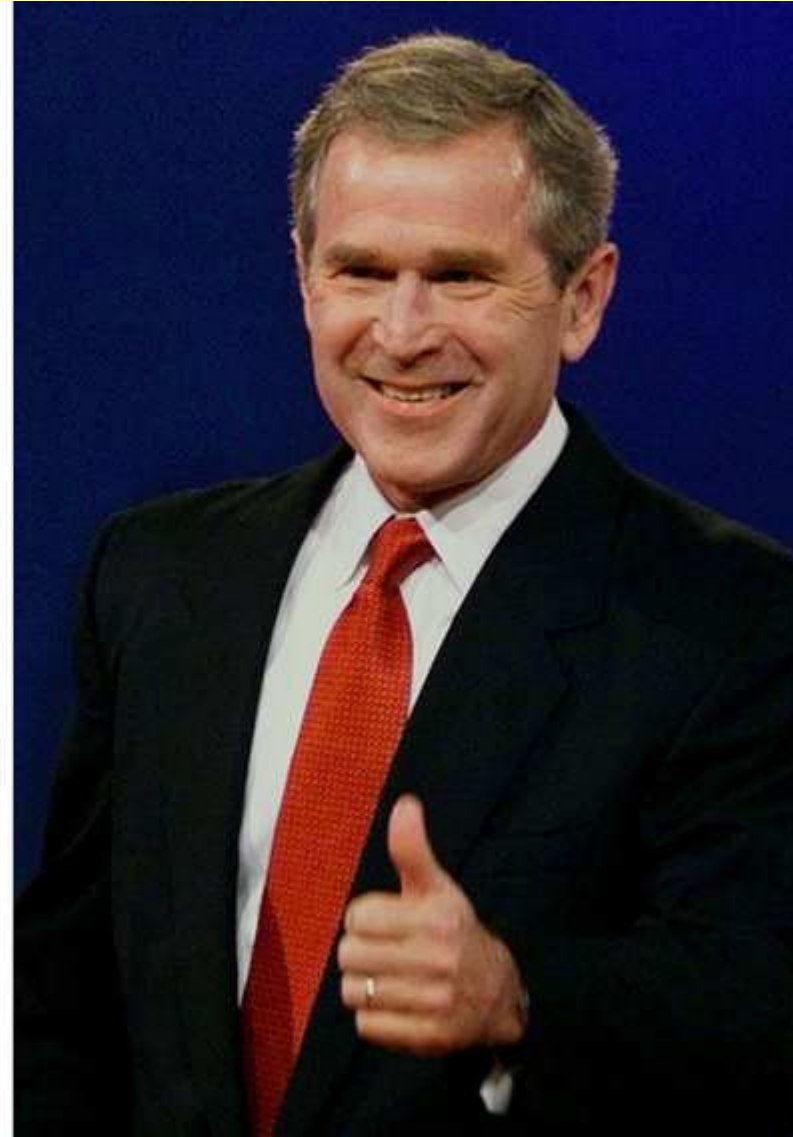
... e di
intervalli di
confidenza



Elezioni presidenziali USA 2000



Al Gore



George W Bush

Indecision 2000



TÜRKMENISTAN

2000m

2000m

TÜRKMENISTAN

©2000 THE SOCIETY

November 7, 2000



FLORIDA PRESIDENT



49% 2,890,321 ✓

(R) **Bush**



49% 2,884,261

(D) **Gore**

CNN

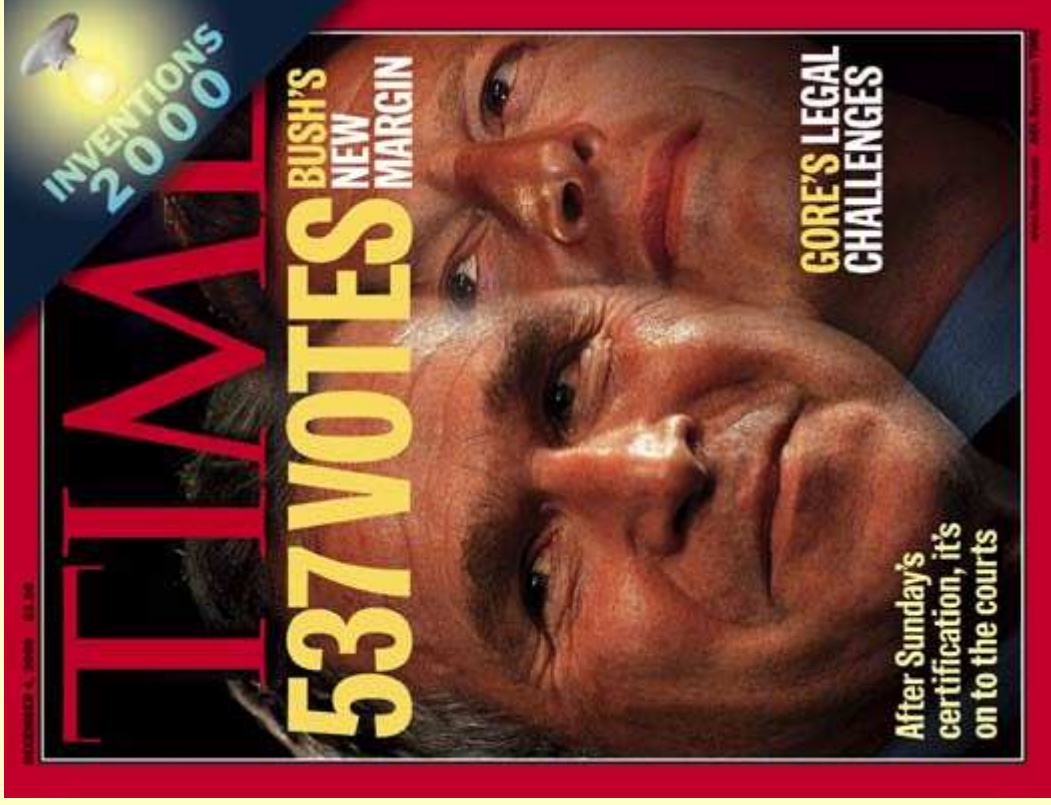
99% REPORTING

The Inside Story of America's
Closest, Craziest Election

Newsweek



THE WINNER IS...



INVENTIONS
2000

TIME

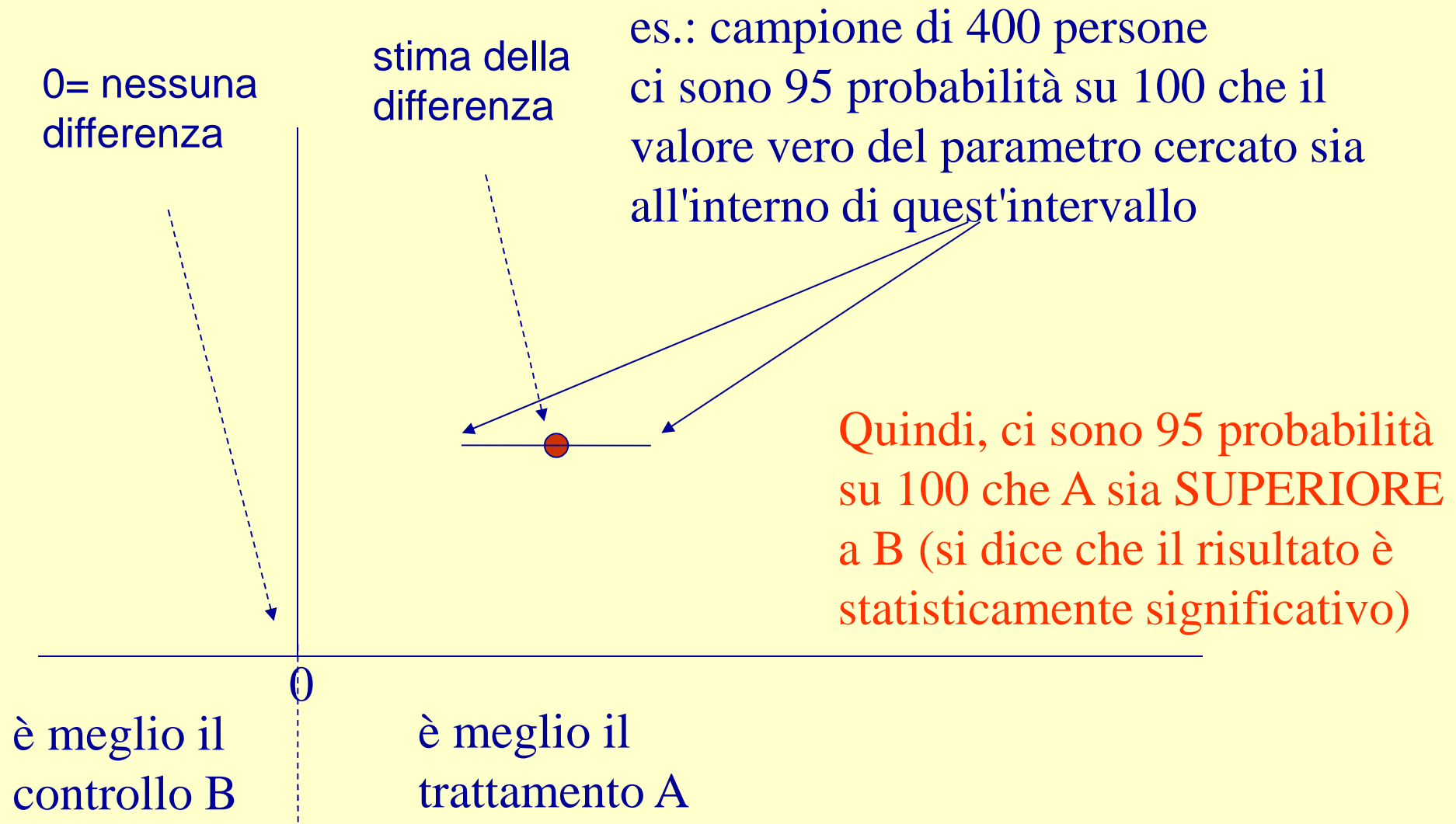
537 VOTES
BUSH'S
NEW
MARGIN

**GORE'S LEGAL
CHALLENGES**

After Sunday's
certification, it's
on to the courts

- Differenze piccole necessitano di campioni grandi per essere rilevate
- per capire chi avesse vinto tra Bush e Gore è stato necessario scrutinare tutte le schede elettorali!

Esempio: confronto tra un farmaco e un controllo (altro trattamento o placebo)

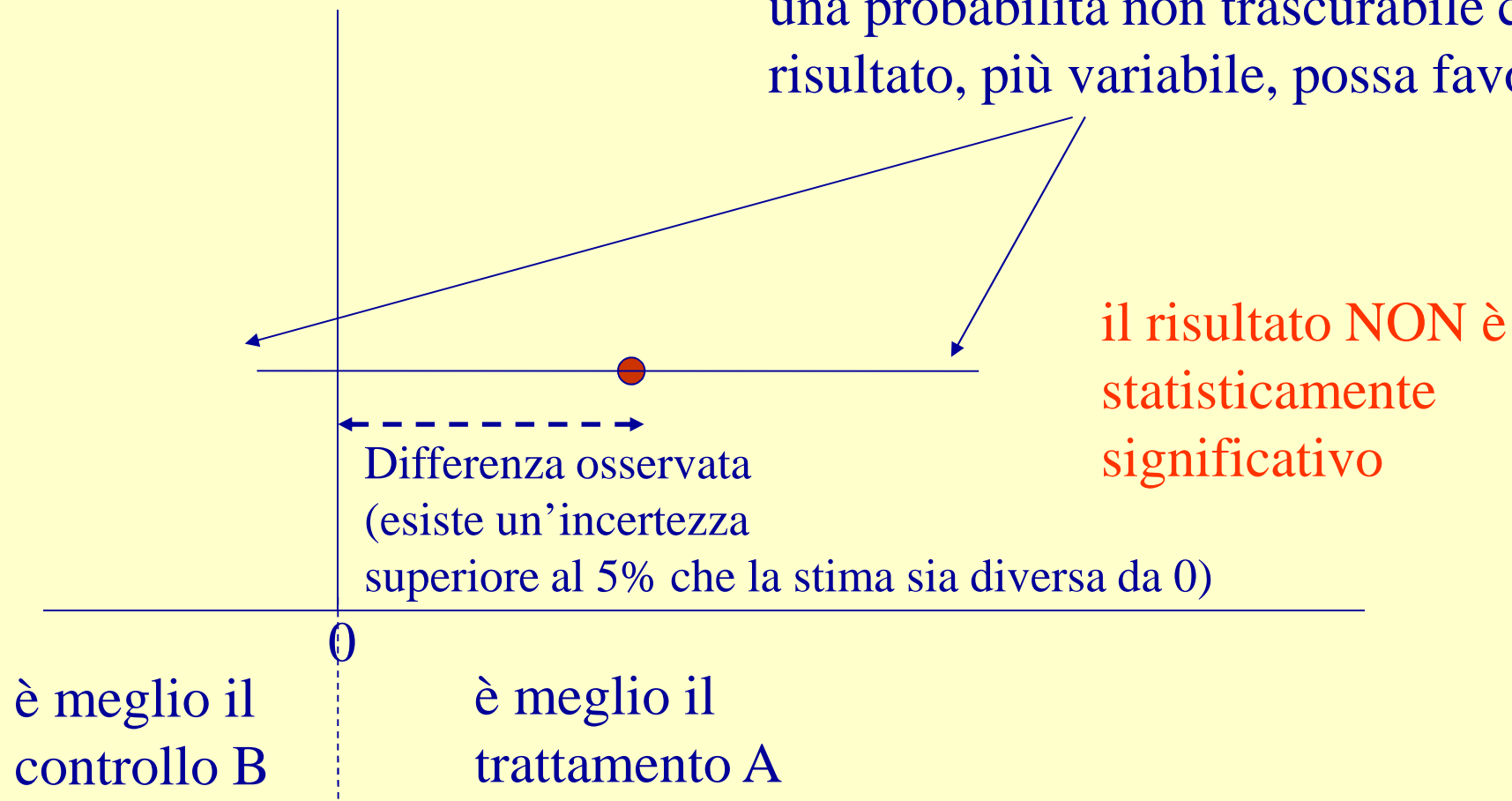


Esempio: confronto tra un farmaco e un controllo (altro trattamento o placebo)

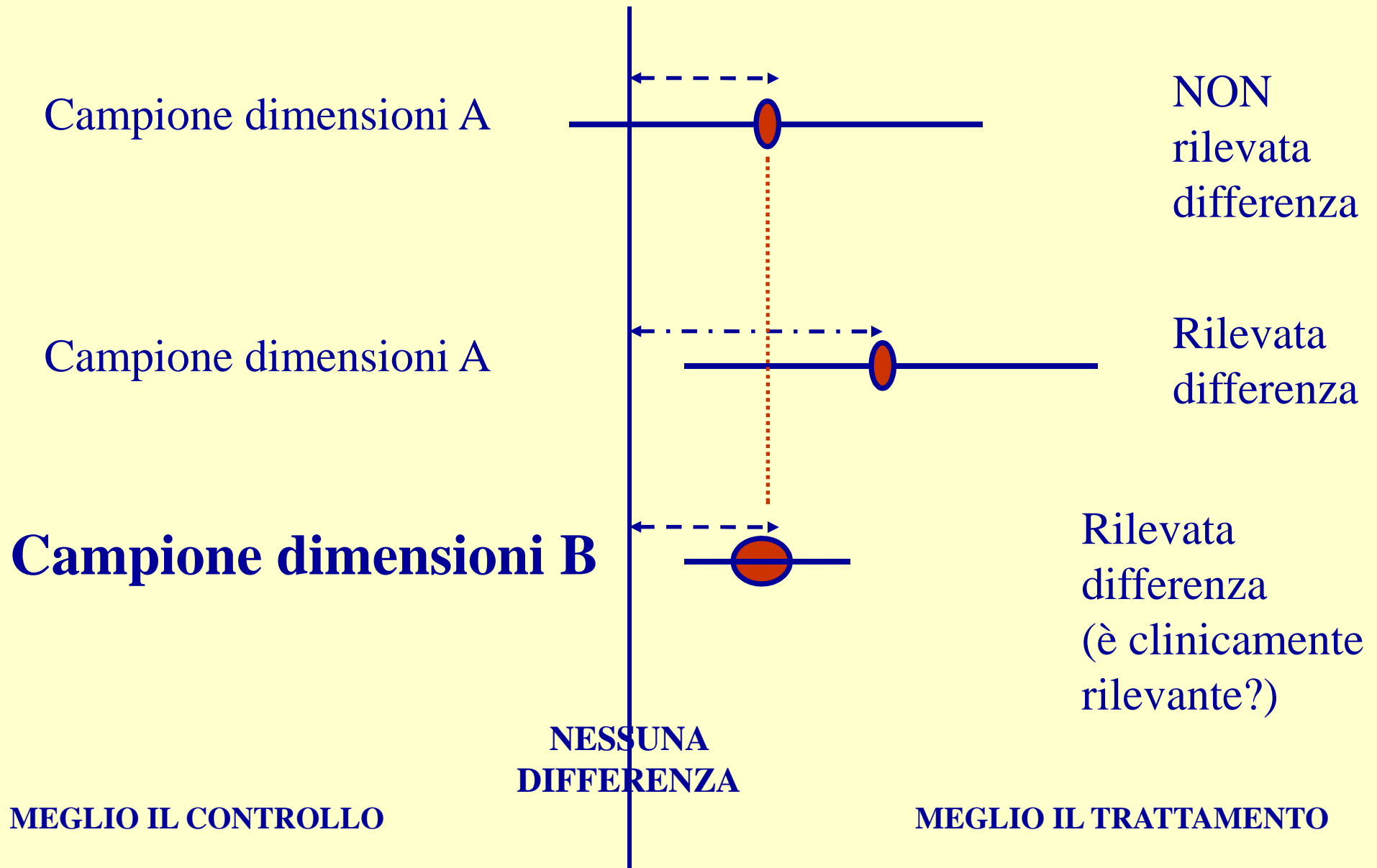
es.: campione di 40 persone

L'intervallo di confidenza più ampio
riflette una maggiore incertezza

(con un campione più piccolo esiste
una probabilità non trascurabile che il
risultato, più variabile, possa favorire B)



Importanza della differenza assoluta da rilevare e della numerosità del campione (n. eventi)

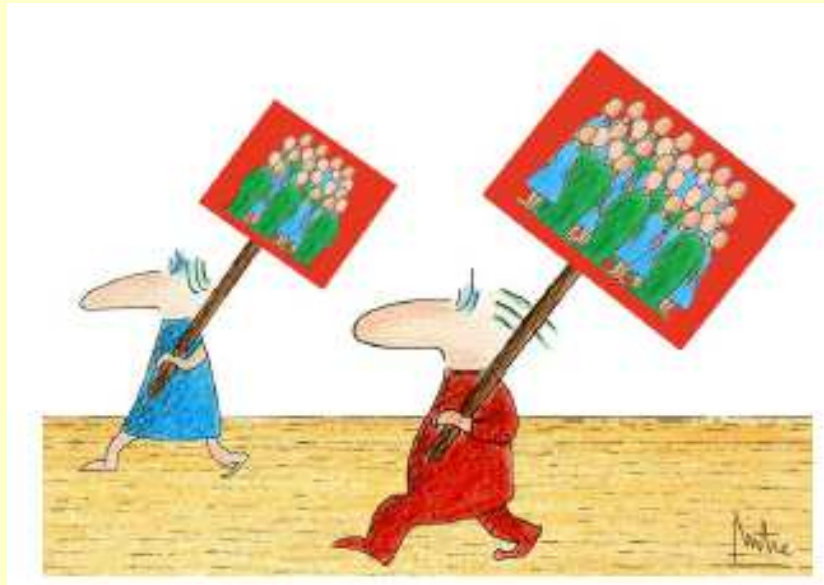


Quanto deve essere grande il campione per rilevare eventuali differenze?

- **Potenza dello studio:** indica la probabilità di vedere una differenza quando questa esiste
- La probabilità di rilevare differenze è tanto maggiore quanto più grande è il campione
- Differenze piccole necessitano di campioni grandi per essere rilevate

Miglior trattamento disponibile come controllo e numerosità del campione

- l'eventuale differenza tra un intervento in studio e un trattamento attivo (magari con il miglior trattamento disponibile) è minore rispetto alla differenza che ci sarebbe in un confronto contro placebo
- per cogliere differenze più piccole servono campioni più grandi



Esempio ipotetico

- Pazienti che assumono il farmaco antipertensivo A hanno dopo 5 anni una frequenza di eventi CV del 20%
- Voglio valutare se un nuovo farmaco B riduce questa %
- Cosa significa “se riduce questa %”?
 - Se arriva al 19%?
 - Se arriva al 15%
 - Se arriva al 19,9%?

Esempio ipotetico

Se voglio dimostrare che

- Dal 20% arriva al 19% (cioè -1%) avrò bisogno di x pazienti
- Dal 20% arriva al 15% (cioè -4%), avrò bisogno di molti meno pazienti
- Dal 20% arriva al 19,9% (cioè -0,1%) avrò bisogno di molti più pazienti

Quello che specificamente voglio dimostrare lo devo **dichiarare a priori**

Dovrà avere un **razionale clinico** (che senso avrebbe usare un campione enorme per dimostrare una riduzione di eventi di 0,1%?)

Devo quindi dichiarare quanti pazienti sono necessari per dimostrare un determinato effetto (**CALCOLO DEL CAMPIONE**)

Potenza dello studio: anche le differenze “relative” contano

- Esempio: confronto tra due antipertensivi A e B sulla prevenzione di un certo esito
- ci vorrebbe un campione estremamente grande per rilevare una differenza, se l'incidenza di esiti fosse: $A = 50\%$ e $B = 51\%$ (i due trattamenti hanno una “efficacia” praticamente uguale)
- Il campione necessario sarebbe più piccolo se l'incidenza di esiti fosse: $A = 1\%$, $B = 2\%$ (a parità di differenza assoluta dell' 1%, il farmaco B ha un'efficacia doppia di A)

5 esempi: confronto tra due antipertensivi A e B sulla prevenzione di infarti

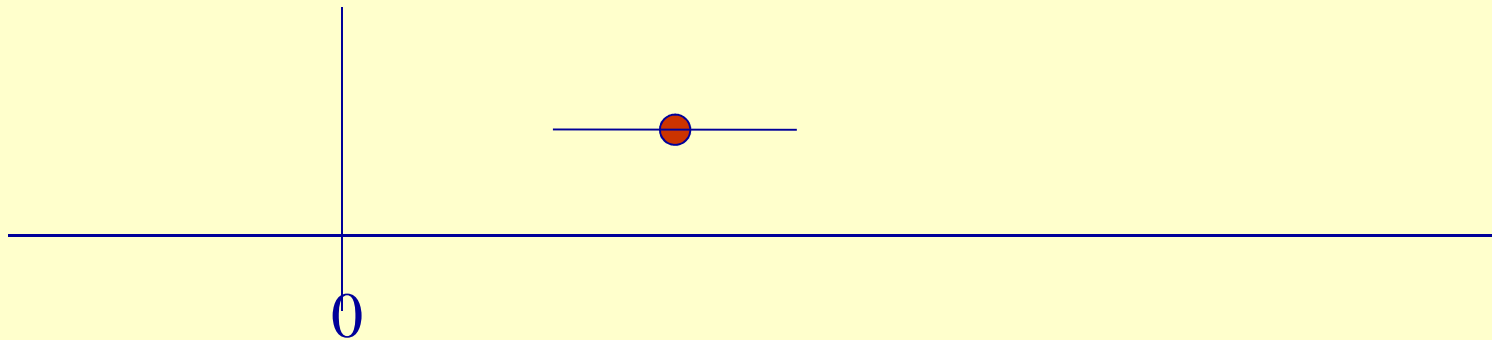
	N° paz x gruppo	N° (%) infarti farmaco A	N° (%) infarti farmaco B	Riduz relativa rischio	Riduz assoluta rischio	Potenza
1	1000	20 (2%)	10 (1%)	50%	1% ↓	38% ↓
2	1000	40 (4%)	20 (2%)	50%	2% ↓	70% ↓
3	1000	60 (6%)	30 (3%)	<u>50%</u> ↑	3% ↓	88% ↑
4	1000 ↓	90 (9%)	60 (6%)	<u>33%</u> ↑	3%	69% ↓
5	2000 ↓	180 (9%)	120 (6%)	33%	3%	94% ↓

Morale ...

- Sono necessari grandi studi (5-10.000 pazienti) per rilevare differenze assolute piccole (1-2%) che possono corrispondere a differenze relative > 20%
- È comunque “pericoloso” correre dietro ai risultati di un solo studio, specie se piccolo

Morale: è più informativo l'intervallo di confidenza del valore di "p"

- IC: si vede la stima del risultato e la sua variabilità



- p: ci dice che il risultato è statisticamente significativo ... (p<0,05, oppure p=0,000323 ...)
- ... ma da solo non ci offre informazioni per valutare la rilevanza clinica della stima associata, né la sua variabilità
- Un campione molto grande potrebbe permettere di rilevare differenze molto piccole (p<0,000...) ma queste differenze sono rilevanti?

Pillola 2: se un risultato non è statisticamente significativo, quali possono essere i motivi?



- La differenza effettivamente non esiste
- Oppure, il campione non era abbastanza grande (non c'è stato un numero sufficiente di eventi) per rilevare la differenza

Come misurare la grandezza dei
risultati di uno studio clinico?

*(riduzione assoluta/relativa del rischio,
NNT, rischio relativo)*

PILLOLE 3 e 4

Misure
assolute

Calcolo della riduzione assoluta del rischio (Absolute Risk Reduction - ARR)

Differenza (riduzione) nella percentuale di eventi avversi tra gruppo di trattamento e controllo (nel periodo di studio).

Ovvero: se tratto 100 pazienti con il farmaco e 100 con il controllo per un certo periodo, quale è la riduzione nel n° di eventi avversi?

Quanti pazienti posso “salvare” (ogni 100 che tratto in quel periodo)?

Studio “4S” : (uso di simvastatina in pazienti con colesterolo elevato; 5 anni)	Simvastatina (tot. pazienti: 2221)	Placebo (tot. pazienti: 2223)	Riduzione assoluta del rischio (ARR) in 5 anni
Mortalità totale (esito clinico)	182 (8%)	256 (12%)	- 4%
Calcolo della percentuale	$(182:2221) \times 100 = 8\%$	$(256:2223) \times 100 = 12\%$	8%-12% = - 4%

Calcolo del numero di persone da trattare (Number Needed to Treat - NNT)

*Quante persone devo trattare, in un certo periodo di tempo,
per avere un esito negativo in meno?*

**NNT è il reciproco della riduzione assoluta del rischio
(= 1 : ARR)**

Se su 100 persone trattate ho 4 esiti negativi in meno (ARR), quante persone devo trattare per avere un esito negativo in meno?

$$100 : 4 = X : 1$$

$$X = 100 : 4 \text{ oppure } \underline{1 : 4 \%} (= 1 : 0,04)$$

Esito clinico	Simvastatina (tot. pazienti: 2221)	Placebo (tot. pazienti: 2223)	Riduzione assoluta del rischio (ARR)	Numero di persone da trattare (NNT) in 5 anni
Mortalità totale	182 (8%)	256 (12%)	- 4% (8%-12%)	25 (1 : 0,04)

Pillola 3: che cosa sono le misure assolute del rischio?

Variazione o riduzione assoluta del rischio
e NNT

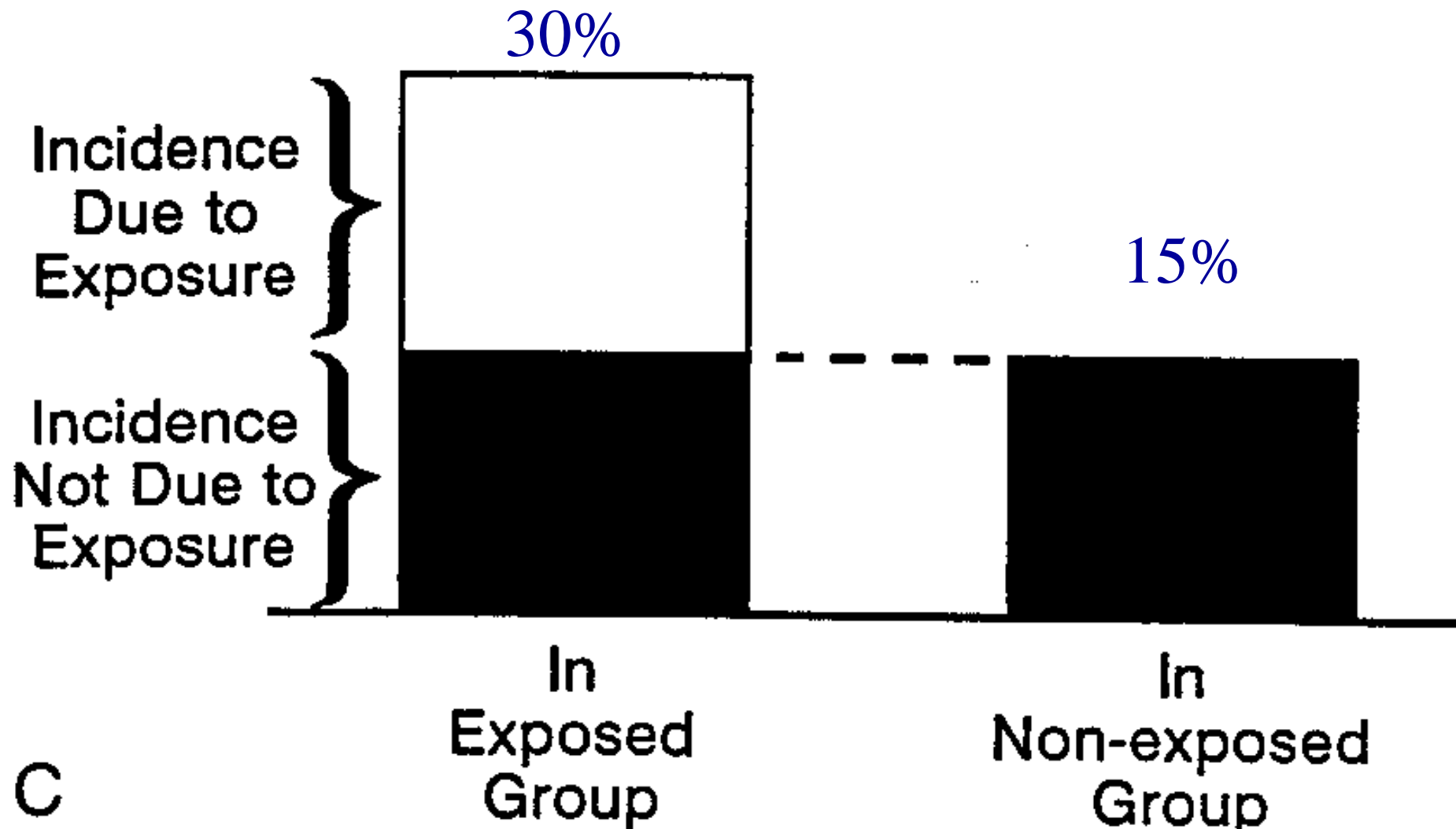
indicano quale è il beneficio in termini assoluti
(n° di pazienti che ottengono un beneficio
tra quelli che tratto).

Misure
relative

Riduzione relativa del rischio (RRR)

- Di quanto si riduce percentualmente il rischio di base

Esito clinico	Simvast (totale 2221 pazienti)	Placebo (totale 2223 pazienti)	Riduzione assoluta del rischio (ARR)	Riduzione relativa del rischio (RRR)
Mortalità totale	182 (8 %)	256 (12 %)	4%	33% (4% : 12%)



C

Rischio relativo (RR)

“rischio” nei soggetti trattati con il farmaco

$$\text{RR} = \frac{\text{“rischio” nei soggetti trattati con il farmaco}}{\text{“rischio” nei soggetti nel gruppo di controllo}}$$

rapporto tra la *percentuale* (rischio) degli esiti sfavorevoli nei soggetti trattati col farmaco e la *percentuale* (rischio) degli esiti sfavorevoli nei soggetti nel gruppo di controllo

Esito clinico	Simvast (totale 2221 pazienti)	Placebo (totale 2223 pazienti)	Rischio relativo (RR)
Mortalità totale	8% (182)	12% (256)	0.66 (= 8%:12%)

Rischio relativo - RR (continua)

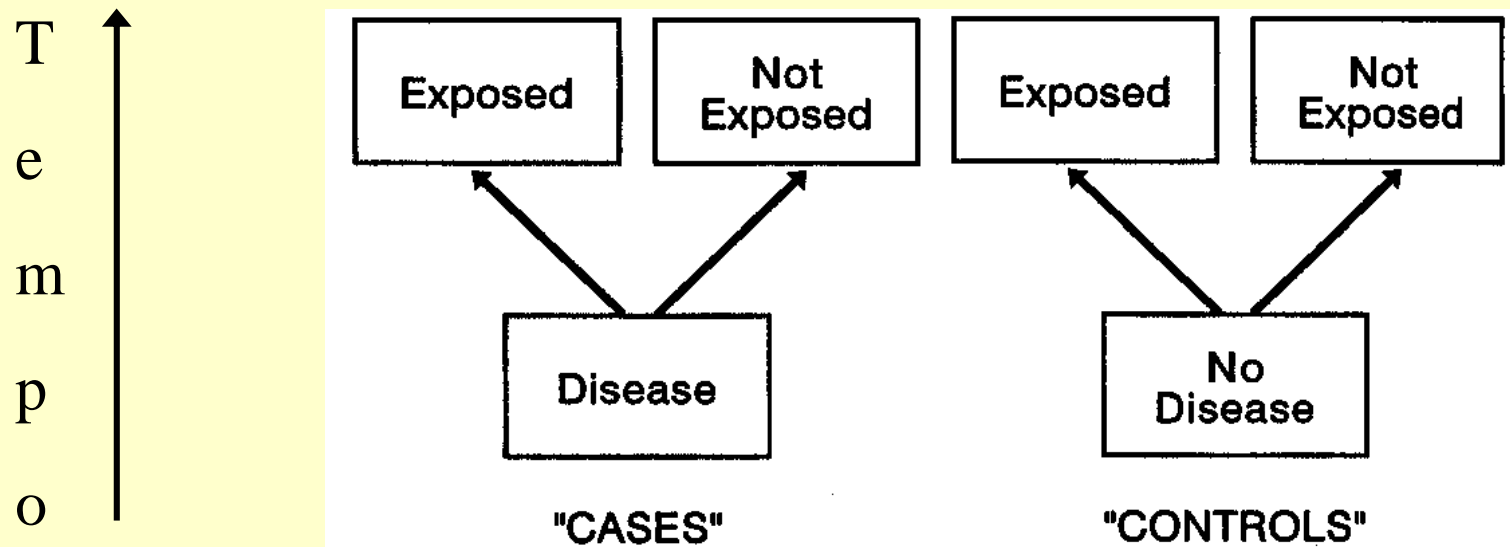
- Se $RR < 1$, il rischio con il trattamento è $<$ del rischio con il controllo
- Se $RR = 1$, il rischio con il trattamento è $=$ al rischio con il controllo.
- Se $RR > 1$, il rischio con il trattamento è $>$ del rischio con il controllo.

E' molto importante considerare l'intervallo di confidenza (CI, che non includa il valore di non differenza che in questo caso è 1)

Studi caso-controllo (case-control studies)

Si confrontano un gruppo di persone che ha la condizione clinica di interesse (**casi**) con un gruppo simile, ma senza quella condizione (**controlli**).

Si cercano di identificare, retrospettivamente, eventuali differenze tra i due gruppi (esposizione) che possano spiegare i diversi esiti clinici.



Perché il rischio relativo non può essere utilizzato negli studi caso-controllo?

Calcolo del rischio: partendo da chi non ha la condizione in esame, si valuta la probabilità di svilupparla in un certo periodo di tempo

Negli studi caso-controllo NON è possibile calcolare direttamente il rischio (si parte dai “casi”)

Studi caso-controllo

		Anzitutto, seleziona ...		
		<i>Casi</i> <i>(con l'esito)</i>	<i>Controlli</i> <i>(senza l'esito)</i>	<i>odds</i>
... quindi, verifica l'esposizione passata	<i>Sono stati esposti</i>	a	b	a/b
	<i>Non sono stati esposti</i>	c	d	c/d
				Odds ratio: (a/b)/(c/d)

Odds ratio

Tipico del mondo anglosassone (scommesse) e
intraducibile in italiano

corse di cavalli: “Freccia” dato 1 a 3

odds: una possibilita' che Freccia vinca contro 3
possibilita' che non vinca

in percentuale, qual è la probabilità di vittoria?

Odds ratio (OR)

Di solito utilizzato in studi caso-controllo

(n° eventi sfavorevoli con il farmaco :

n° eventi “non sfavorevoli” con il farmaco)

OR =

 (n°

eventi sfavorevoli con il controllo :

n° eventi “non sfavorevoli” con il controllo)

	esito avverso	esito “non avverso”	totale	Rischio	odds
trattamento	20	80	100	20:100	20:80
placebo	30	70	100	30:100	30:70

Odds ratio: (20:80) : (30:70) = 0,58

Rischio relativo: (20:100) : (30:100) = 0,66

Rischio relativo (RR) vs odds ratio (OR)

Sono praticamente uguali se l'evento che si va a indagare è raro. Ovvero: il n° degli eventi “non sfavorevoli” è praticamente uguale al n° totale degli eventi

$$\frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} \approx \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}}$$

	Develop Disease	Do Not Develop Disease	
Exposed	200	9800	10,000
Not Exposed	100	9900	10,000

$$\text{Relative Risk} = \frac{200/10,000}{100/10,000} = 2$$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{200 \times 9900}{100 \times 9800} = 2.02$$

Pillola 4: che cosa sono le misure relative (es. rischio relativo)?

Rischio relativo,
variazione (riduzione o aumento) relativa del rischio
e odds ratio
sono utili per definire l'esistenza di una associazione
o relazione causa-effetto
(es. tra uso del farmaco e andamento clinico),
anche se non permettono - da sole -
di valutare l'impatto assoluto dell'intervento (farmaco)

Come esprimere la riduzione del rischio: uso di statine per colesterolemia elevata

Studio “4S” : (uso di simvastatina in pazienti con colesterolo elevato; 5 anni)	Simvastatina (tot. pazienti: 2221)	Placebo (tot. pazienti: 2223)
Mortalità totale (esito clinico)	182 (8%)	256 (12%)
Riduzione assoluta del rischio	$12\% - 8\% = \mathbf{4\%}$	
Riduzione relativa del rischio	$4\% : 12\% = \mathbf{33\%}$	
Rischio relativo (RR)	$8\% : 12\% = \mathbf{0.66}$	
Numero di persone da trattare per ottenere un evento favorevole (NNT)	25	

Come esprimere la riduzione del rischio: esempio ipotetico di intervento farmacologico

	farmaco (tot. pazienti: 10.000)	Placebo (tot. pazienti: 10.000)
mortalità (esito clinico)	10	20
Rischio di morte (in percentuale)	0.1%	0.2%
Riduzione assoluta del rischio	0.1%	
Riduzione relativa del rischio	50%	
Rischio relativo (RR)	0.1% : 0.2% = 0.5	
Numero di persone da trattare per ottenere un evento favorevole (NNT)	1000	

Come esprimere la riduzione del rischio: esempio ipotetico di intervento farmacologico

	farmaco (tot. pazienti: 10.000.000)	Placebo (tot. pazienti: 10.000.000)
mortalità (esito clinico)	10	20
Rischio di morte (in percentuale)	0.0001%	0.0002%
Riduzione assoluta del rischio	0.0001%	
Riduzione relativa del rischio	50%	
Rischio relativo (RR)	0.1% : 0.2% = 0.5	
Numero di persone da trattare per ottenere un evento favorevole (NNT)	1.000.000	

La seguente tabella riporta i principali risultati dello studio ALLHAT, con il confronto dell'incidenza di vari esiti clinici in 3 gruppi di pazienti ipertesi cui è stata assegnata una diversa terapia iniziale.

Table 5. Clinical Outcomes by Antihypertensive Treatment Group*

	Chlorthalidone		Amlodipine		Lisinopril		Amlodipine vs Chlorthalidone			Lisinopril vs Chlorthalidone		
	No. of Total Events	6-Year Rate per 100 Persons (SE)	No. of Total Events	6-Year Rate per 100 Persons (SE)	No. of Total Events	6-Year Rate per 100 Persons (SE)	RR (95% CI)	Z Score	P Value	RR (95% CI)	Z Score	P Value
	Primary outcome											
CHD†	1362	11.5 (0.3)	798	11.3 (0.4)	796	11.4 (0.4)	0.98 (0.90-1.07)	-0.46	.65	0.99 (0.91-1.08)	-0.24	.81
Secondary outcomes												
All-cause mortality	2203	17.3 (0.4)	1256	16.8 (0.5)	1314	17.2 (0.5)	0.96 (0.89-1.02)	-1.27	.20	1.00 (0.94-1.08)	0.12	.90
Combined CHD‡	2451	19.9 (0.4)	1466	19.9 (0.5)	1505	20.8 (0.5)	1.00 (0.94-1.07)	0.04	.97	1.05 (0.98-1.11)	1.35	.18
Stroke	675	5.6 (0.2)	377	5.4 (0.3)	457	6.3 (0.3)	0.93 (0.82-1.06)	-1.09	.28	1.15 (1.02-1.30)	2.31	.02
Combined CVD‡	3941	30.9 (0.5)	2432	32.0 (0.6)	2514	33.3 (0.6)	1.04 (0.99-1.09)	1.55	.12	1.10 (1.05-1.16)	3.78	<.001
End-stage renal disease	193	1.8 (0.1)	129	2.1 (0.2)	126	2.0 (0.2)	1.12 (0.89-1.40)	0.98	.33	1.11 (0.88-1.38)	0.87	.38
Cancer	1170	9.7 (0.3)	707	10.0 (0.4)	703	9.9 (0.4)	1.01 (0.92-1.11)	0.30	.77	1.02 (0.93-1.12)	0.42	.67
Hospitalized for gastrointestinal bleeding§	817	8.8 (0.3)	449	8.0 (0.4)	526	9.6 (0.4)	0.92 (0.82-1.03)	-1.44	.15	1.11 (0.99-1.24)	1.82	.07

In base ai dati di questa tabella, nel periodo di studio (è possibile più di una risposta):

- Il lisinopril aumenta del 15% il rischio di stroke rispetto al clortalidone
- Il lisinopril riduce del 15% il rischio di stroke rispetto al clortalidone
- L'amlodipina riduce del 4% il rischio di morte rispetto al clortalidone
- Il clortalidone riduce del 2% il rischio di stroke rispetto al lisinopril
- Amlodipina e clortalidone hanno simile efficacia nella prevenzione dello stroke

È stata scoperta una nuova malattia X ed è stato testato (rispetto al placebo) un possibile rimedio Y nell'ambito di un RCT. I risultati del trial sono indicati nella seguente tabella

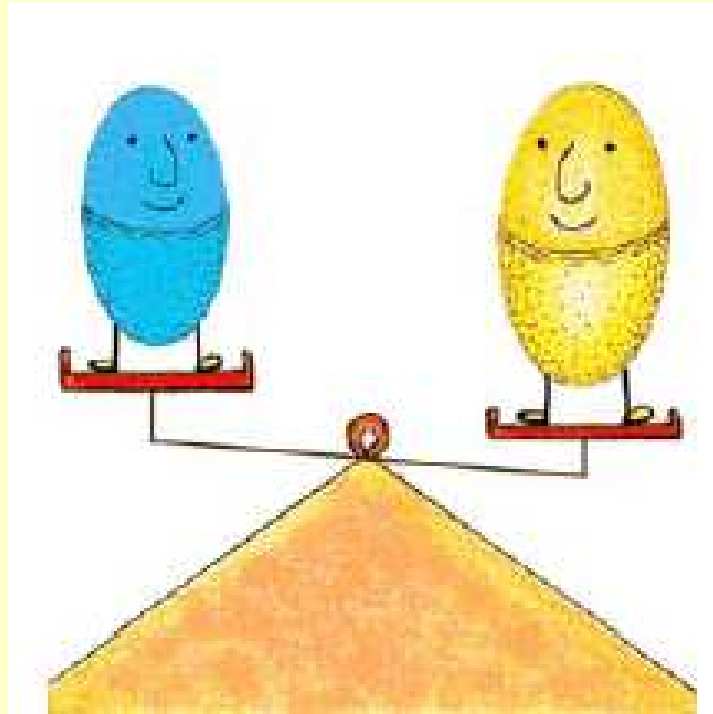
Esito clinico	Rimedio Y (10000 paz.)	Placebo (10000 paz.)	Riduzione assoluta del rischio	NNT	Riduzione relativa del rischio	Rischio relativo
n° con esiti negativi	600	1000				

Calcolare le quattro misure epidemiologiche indicate nella tabella

Ricapitolando ... (le 4 «pillole» da portare a casa)

1. Se una stima è statisticamente significativa, l'intervallo di confidenza (l'incertezza della stima) non deve contenere il valore di «zero differenza». Altrimenti, non siamo abbastanza «confidenti» per concludere che una differenza esista
2. Se una stima non è statisticamente significativa, è possibile che la differenza cercata effettivamente non esista, oppure che il campione utilizzato non sia abbastanza grande per mostrarla
3. Variazione o riduzione assoluta del rischio e NNT sono particolarmente utili poiché indicano quale è il beneficio in termini assoluti (n° di pazienti che ottengono un beneficio tra quelli che tratto)
4. Rischio relativo e variazione relativa del rischio sono utili per definire l'esistenza di una associazione o relazione causa-effetto (es. tra uso del farmaco e andamento clinico), anche se non permettono - da sole – di valutare l'impatto assoluto dell'intervento (farmaco)

Confrontare per decidere ...



... senza “torturare”
i dati

