

Check list per la verifica dell' adeguatezza di un protocollo o di un articolo scientifico

Scopo	è chiaramente definito e ben delimitato?
	l'endpoint principale è chiaramente definito nella sua enunciazione, nelle modalità di rilevazione, nelle modalità di definizione del criterio di raggiungimento, e pertinente allo scopo?
	sono chiaramente definiti anche gli endpoint secondari, indicandone chiaramente la sussidiarietà?
Scelta del campione	è definita in dettaglio la condizione patologica da esaminare, inclusi i suoi limiti di gravità se applicabile?
	quali sono gli aspetti clinici della patologia che determinano l'inclusione o l'esclusione dello studio (sintomatici, eziologici, laboratoristici, di evoluzione, complicazioni, durata, fattori di rischio)? Sono tutti osservabili al momento dell'arruolamento?
	sono definite chiaramente le caratteristiche dei pazienti che possono essere inclusi nello studio?
Criteri di valutazione	qual è il criterio principale di confronto fra i gruppi di trattamento?
	sono previsti criteri primari multipli? se sì, ne è stato tenuto conto nel calcolo del campione?
	il criterio principale di valutazione è costituito da un indice composito? se sì, è razionalmente e scientificamente giustificata la costituzione dell'indice?
	sono descritte con precisione e in modo standardizzato per tutti i centri le tecniche e condizioni di misura degli endpoint?
	le misure previste corrispondono ai criteri di sensibilità, accuratezza, precisione e riproducibilità adeguati per lo scopo prefissato?
	esistono informazioni precedenti relative all'endpoint esaminato, e se sì, di che qualità (affidabilità, veridicità)?
	la tempificazione delle visite e delle misure è adeguato al reale contesto clinico dell'evoluzione della patologia, della prassi terapeutica, della somministrazione del farmaco?
	chi è responsabile dell'osservazione e raccolta dei dati?
Raccolta dei dati	la scheda raccolta dati è adeguata a quanto richiesto dal protocollo?
	esiste una corrispondenza biunivoca tra le informazioni richieste dal protocollo e quelle previste dalla scheda raccolta dati?
	sono necessari tutti i dati che si prevede siano raccolti in scheda?
	la scheda raccolta dati (CRF) è disposta in maniera logica, sequenziale, comprensibile a chi dovrà trascrivere i dati, a chi dovrà elaborarli e a chi dovrà verificarli?
	sono state stabilite procedure per la correzione dei dati sbagliati?
Eventi avversi	Eventi Clinici: sono rilevati secondo un questionario aperto, un questionario predefinito, o una domanda generica non influenzante? è previsto il rilevamento di tutti gli aspetti dell'evento avverso (inizio, fine, intensità massima, identificazione della causalità e algoritmo relativo, influenza delle condizioni preesistenti, di farmaci e patologie concomitanti)? sono previste le procedure per il trattamento dell'evento avverso e le condizioni per l'interruzione del trattamento?
	Eventi Laboratoristici: quali test sono previsti? sono tutti necessari e pertinenti? quali sono pertinenti alla valutazione di efficacia, alla valutazione di sicurezza generale, alla valutazione di tossicità specifica? sono definite in maniera chiara i metodi e le unità di misura? sono compatibili con la prassi del centro? sono stati raccolti i limiti di normalità in uso e stabilita una procedura per ricevere eventuali nuovi limiti di normalità? se ciò si verificasse, è stata stabilita una procedura per identificare quali esami sono associati a ciascun set di limiti? è stato definito un criterio per registrare le anomalie clinicamente non rilevanti, le anomalie clinicamente rilevanti, e le anomalie che costituiscono segnale critico di sicurezza? in quest'ultimo caso, è stata definita una procedura per il follow-up e per la continuazione o sospensione del trattamento?
	come viene misurata la compliance?

Compliance	con quali criteri si determina la compliance del singolo paziente (domanda, conta di unità rese, misura del farmaco nei liquidi biologici)?
Disegno sperimentale	è chiaramente definito il disegno sperimentale?
	il disegno sperimentale tiene conto delle più recenti informazioni sui trattamenti e sulla patologia, e delle raccomandazioni ufficiali applicabili?
	se il disegno sperimentale implica rischi o disagi aggiuntivi per il paziente, questi sono esplicitamente giustificati?
	il disegno sperimentale previsto potrebbe essere sostituito da altro disegno più semplice senza inficiare la ricerca?
Assegnazione dei trattamenti	qual è il metodo di randomizzazione previsto?
	si è tenuto conto dei fattori prognostici rilevanti allo scopo dello studio nel progettare il metodo di randomizzazione (stratificazione, minimizzazione, standardizzazione)?
	se più medici contemporaneamente prendono parte allo studio, sono state prese misure adeguate affinché l'ordine di randomizzazione complessivo del centro corrisponda a quello previsto dal piano di randomizzazione?
Cecità	in che modo viene mantenuta la cecità del trattamento?
	il grado di cecità stabilito è adeguato alle caratteristiche dei farmaci, della patologia, del tipo di studio?
	in caso di emergenza è possibile aprire il codice con rapidità?
	dove viene archiviato il codice? chi ne è responsabile? sono state prese adeguate garanzie per evitare che possa essere violato?
	se viene aperto il codice, quali sono le conseguenze sul trattamento del paziente in esame e degli altri pazienti?
Trattamenti	quali sono i trattamenti a confronto?
	i trattamenti considerati sono davvero "confrontabili" in considerazione della patologia, del tipo di pazienti, dell'endpoint previsto?
Confezionamento	le confezioni sono nel corretto ordine di codifica?
	le confezioni contengono istruzioni adeguate e comprensibili per l'identificazione, dose e posologia, e l'istruzione di riportarli alla visita successiva?
	le confezioni contengono sufficiente farmaco per il periodo previsto, più un margine per consentire i giorni di ritardo previsti in protocollo e un margine per calcolare adeguatamente la compliance?
	chi è responsabile della conservazione del farmaco?
	si è verificato che i codici del farmaco corrispondano ai codici di randomizzazione?
	sono state prese adeguate precauzioni per la conservazione del farmaco prima e dopo la distribuzione?
	sono previste adeguate procedure per la restituzione o distruzione del farmaco dopo la fine dello studio?
	che cosa viene previsto per i pazienti che terminano lo studio e devono continuare con una terapia adeguata?
Analisi dei dati	è stata prevista la procedura statistica da applicare ai vari tipi di dati e alle varie classi di informazione?
	sono stati previsti i diversi dataset nei quali cercare le relative informazioni (demografia, efficacia, tollerabilità)?
	il metodo previsto per l'analisi dell'endpoint primario è coerente con la natura dell'endpoint e capace di rispondere al quesito clinico principale?
	le misure dell'endpoint primario e il relativo metodo di analisi previsto, sono coerenti con quelle prese in considerazione per il calcolo del campione?
	l'ipotesi da verificare è stata espressa in maniera esplicita, coerente con lo studio da condurre, valutata in relazione all'ipotesi alternativa?
	il test previsto per la valutazione dell'endpoint primario è coerente con l'ipotesi espressa per tipo, limiti di errore α e β e code?

	sono previste procedure per l'utilizzo di pazienti con dati mancanti, ed eventuali procedure di sostituzione di tali dati? Tali procedure sono coerenti con l'andamento clinico stimato nei pazienti che presentano dati mancanti?
Dimensioni del campione	vengono esplicitamente espresse (e se del caso giustificate) le condizioni che determinano la numerosità del campione?
	se si prevede un α o una potenza non standard, ne viene data la relativa giustificazione?
	se si prevede un test a una coda, ne viene data la relativa giustificazione?
	se sono previsti endpoint multipli, è previsto il corrispondente adattamento del valore di α ?
	se sono previste analisi ad interim, è previsto anche un adeguamento della numerosità campionaria per compensare la perdita di potenza, e se no, ne vengono date le adeguate giustificazioni?
	il criterio in base al quale viene calcolato il campione corrisponde effettivamente alla misura dell'endpoint primario?
	si è tenuto conto del rischio presumibile di drop-outs e casi non valutabili?
Drop-outs	sono chiaramente definite le condizioni nelle quali un paziente viene definito drop-out?
	sono chiaramente previste in scheda raccolta dati le definizioni dei drop-out e le relative categorie di attribuzione?
	le categorie previste sono tutte mutuamente esclusive ed esauriscono le possibili condizioni che determinano un drop-out?
	sono chiaramente definite le conseguenze dei drop-out in relazione al trattamento dei dati del paziente?
	è chiaramente definito quali categorie implicano l'attribuzione del caso agli eventi di inefficacia, quali a quelli di intolleranza?
Responsabili della ricerca	sono chiaramente identificati i responsabili di tutte le diverse parti del progetto?
	è definito il responsabile (persona o comitato) per il coordinamento dello studio, il responsabile per la gestione del farmaco, il responsabile per la gestione dei dati, lo statistico responsabile, il responsabile per le politiche di pubblicazione?
	le persone (o comitati) identificati hanno adeguata preparazione e competenza nel settore specifico per eseguire i propri compiti in maniera adeguata allo scopo dello studio?